

先端融合領域レドックスナビ研究拠点

実施予定期間: 平成 19 年度～平成 28 年度

総括責任者: 梶山 千里 (九州大学 総長 (学長))

協働機関: (株) 島津製作所、日本電子 (株)、
ペンタックス (株)、
三菱ウェルファーマ (株)、
大鵬薬品工業 (株)

I. 概要

生体内ではレドックス反応を介して、活性酸素・活性窒素・フリーラジカルが生成し、生体制御および、癌、生活習慣病、糖尿病、脳神経変性疾患等、の発症・進展に密接に関与する。これら疾患の患者と患者予備軍は我が国だけでも数百万人にも上ることから、重大な社会問題である。そこで、九州大学の医学、薬学、農学、工学の叡智と分析機器、医用機器、製薬工業界の創造力を結集し、生体レドックスを視て操り治療する統合技術概念であるレドックスナビゲーションのもとに、レドックス関連疾患の画像・解析技術、診断、創薬・治療の確立を指向した先端融合医療領域をイノベーションし、産学両分野で活躍し得る若手人材を供給する。

1. 機関の現状

a. 九州大学が有する全体の研究ポテンシャル

九州大学は、「実績に基づく新科学領域への展開と歴史的・地理的な必然が導くアジア指向」を将来構想の柱としており、諸外国との競争的協力関係の構築に力を注ぎ、さまざまな活動を展開している。本学の研究ポテンシャルを具体的に示すと、1) 本学における研究者総数は 2,990 人である。理工系から人社系、芸術工学系までを有し、総合大学として広汎な研究体制を形成している。2) JST 文献検索サービス JDreamII によると、平成 12～17 年における九州大学和欧総出版論文数は 45,681 報であり、研究者一人あたり一年間に約 2.5 報と活発な研究状態にある。3) 外部資金総計は、約 135 億円、うち科学研究費補助金は約 54 億円となっており、その他の競争的資金、奨学寄附金や民間等との共同研究等多くの研究資金を獲得し活発な研究が推進されている。4) 戦略的教育研究拠点育成プログラム 1 拠点、21 世紀 COE プログラム 9 拠点、平成 19 年からはグローバル COE1 拠点を有し、世界的に卓越した研究拠点形成が進んでいる。5) トムソンサイエンティフィック社の Essential Science Indicators データベースによると、九州大学の平成 6～17 年の論文被引用回数は 113 位にランキン

グされており、欧米各研究機関に比較して遜色ない研究ポテンシャルを有している。

加えて、九州大学全体では、研究開発実施体制を大きく変革し、新たな環境に対応できる体制が整っている。例えば、講座を単位とする研究活動に加え、新たな研究領域の創設や COE 形成を目的として部局の枠を超えた横断的組織 (九州大学リサーチコア) 等をベースとして、他大学や企業との連携研究を活発に行っている。こうした部局横断的な研究を推進するために、教育研究プログラム・研究拠点形成プロジェクト P&P という独自の仕組みを全学展開し、研究開発費等の重点配分を行っている。これら柔軟な研究体制の確保は、我国主要大学の中でも先進的で、欧米著名大学と較べても遜色無い状況にある。これらに加え、九州大学全体では、科学技術・学術における研究開発を進めるために弛まぬシステム改革を行っている。本拠点形成に関連した大学の重点的施策としては、先端医療研究開発分野で「デジタルメディシンイニシアティブセンター」が、材料開発分野では「未来化学創造センター」が平成 16 年度に発足し、本拠点での研究者が中心的役割を担っている。また、産学連携に対しても、積極的に推進している。

b. 本拠点形成に係わる研究ポテンシャル

本拠点は、生体レドックスを切り口とした新たな先端融合医療領域を創生するために、生体レドックスを「視る」、「操る」および「診断・治療する」ことを目指す。九州大学は「生体レドックス」に関する研究では世界トップクラスの研究ポテンシャルを有し、(独) 日本学術振興会の先端研究拠点形成事業で「生体レドックスの磁気共鳴分子イメージング拠点 (コーディネーター; 内海英雄)」が選定されている。

以下に、本提案に係わる研究ポテンシャルを、拠点形成に係わる薬学研究院、医学研究院、農学研究院、工学研究院に分けて概説する。

(1) 薬学研究院

薬学研究院では、生体レドックスの分子イメージングに関して、世界トップクラスの研究ポテンシャルを有し、種々のレドックスナビゲーション関連先端機器が設置されている。これらの機器には生体計測磁気共鳴法として、NMR (核磁気共鳴法) と ESR (電子スピン共鳴法) の装置があり、装置の多くは薬学研究院の内海が日本電子と協力して開発・特許化・実用化したものである。このうち、L-band ESRI と 300MHz-ESRI は既に複数の他の研究機関に提供されている。また、ESRI・MRI 融合型磁気画像解析装置は科学研究費基盤研究 (A) 展開 (平

成 12-14 年) で開発したもので、この装置を用いると、種々のルートで投与したプローブ剤の生体内挙動が MRI 画像との融像として得られる。

さらに、これらの研究成果がきっかけとなり、九州大学全学研究戦略のもとに、オーバーハウザー効果を利用した核・電子 2 重共鳴装置 (OMRI) が 2003 年 3 月に導入された。この装置は、世界では米国 NIH と九大にしか設置されていない先端画像システムで、ESR 照射し電子スピンを介して核スピンを偏極させ MRI 測定を行うことで、通常の MRI 測定に比べ、330 倍 (理論値) の高感度化を図ることが可能である。これらの研究ポテンシャルの客観的な証として、薬学研究院の内海をコーディネータとして、日本学術振興会の先端研究拠点形成事業に採択され、2007 年から開始されることから如実に示されている。

一方、生体レドックスを対象とした抗酸化医薬品の開発において、米国を始め世界中で進められてきたが、最終的な認可に成功したのは、協働機関の一社である三菱ウェルファーマ (株) のみで、脳梗塞機能改善薬として、世界初の抗酸化医薬品エダラボン (ラジカット) 開発に成功した。九州大学薬学研究院は、この医薬品の開発に協力するとともに、エダラボン開発に関わった研究者が寄付講座「レドックス医薬科学」の教授に就任している。このように、世界で初めて抗酸化医薬品を開発に成功したのも九州大学のレドックス関連研究の賜である。

(2) 医学研究院

医学研究院においては、その発症・進展にレドックスが大きく関与する糖尿病性合併症、心血管疾患、がん等の生活習慣病について 30 年に渡る基礎および臨床研究の実績を有する。

特に久山町研究 (福岡市に隣接した久山町 (人口約 7,000 人) を対象に、住民の 8 割を常に検診し、更に亡くなられた住民の 8 割以上を解剖して疫学調査を実施) に代表されるコホート研究を基盤に、平成 15 年より 5 万人からなる生活習慣病のゲノム疫学コホート研究が 21 世紀 COE プログラム (大規模コホートに基づく生活習慣病研究教育; 研究代表者は本拠点のグループリーダーの高柳諒一) として進行中である。本プログラムでは糖尿病、心筋梗塞、脳卒中、がんの発症・進展における酸化ストレスの役割を動物病態モデルや疾患関連遺伝子機能の面から解析しており、これらの解析結果をコホートや臨床例のデータと比較解析することにより、ヒトでの疾患発症への酸化ストレスの関与を検証している。

生体レドックス反応ともっとも関連が深い循環器疾患においては、外科と内科の枠を超えた高度な連携治療で心臓病全般に対応する「ハートセンター」が平成 18 年 3 月に設立され、心臓病に関連のある複数の診療科が一つの病棟で診断、治療、術後のケアを総合的に行っている。また平成 18 年 8 月からは救命救急センターが開設され、冠動脈疾患治療部はその柱の一つとして地域医療にも貢献している。

一方、医療技術開発においては世界初の MR 誘導下手術支援ロボットの開発に成功し、精密ロボット手術と MRI 診断システムを融合した超高精度な診断・治療システムが完成している。これらの手術支援ロボットは積極的に臨床導入されており、世界初の幽門側胃切除術や脾臓摘出術などを成功させ、その症例数は 100 例を超えている。また平成 14 年には、僻地医療における抜本的対策となる遠隔ロボット手術 (東京一富士宮間) にわが国で初めて成功している。

これらの研究開発は、複数の NEDO の支援のもと、ロボット医学、ナノ医療、テレメディシンによる遠隔診断、内視鏡術、バイオニック医療など従来の枠組みを超えたトランスレーショナルリサーチによって成されたもので、医学研究院に寄付講座「ナノバイオメディシン」が設置されていることは活発な先端医療開発研究が行われていることの具体例である。生体レドックスという新しいサイエンスを積極的に臨床へ導入する素地が既にできあがっており、平成 18 年に開設した高度先端医療センターを通じて一刻も早い研究成果の社会還元を推進する体制となっている。

(3) 農学研究院

農学研究院では、生物機能システム設計学に関する先端研究を推進し、大規模産官学連携プラットフォームの構築を目指した、バイオアーキテクチャーセンターを 2005 年 4 月に設立した。科研費ゲノム特定領域、未来開拓事業、JST や NEDO の大型予算を獲得し、ゲノム情報に基づく OMICS* 研究 (OMICS : Transcriptomics, Proteomics, Metabolomics 等、各層における網羅的解析の総称) を展開している。

現在、超精密質量分析装置や NMR 分光分析装置を駆使した代謝物の網羅的解析 (メタボロミクス) およびメタボリック・プロファイリング (MP) 技術の開発に注力している。特に、MP 技術は、病態マーカーや毒性マーカーの探索に直結し、レドックスの生体影響を可視化する技術となりうることから、レドックス分子イメージングと診療・診断をつなぐ技術となる。また、農学は食を通じてヒトの健康に大きな影響を有することから、健康食品を科学するための基盤技術として、食品化学成分の健康マーカー探索にも MP 技術の適用を開始している。一方、網羅的メタボロミクス技術は薬物動態解析手法として期待されており、創薬と診療・診断をつなぐ技術となりうる。

バイオアーキテクチャーセンターでは、本拠点形成における協働機関である (株) 島津製作所との共同研究を進めており、NEDO 助成による精密質量分析技術を基盤とした新たなメタボロミクス技術の開発で成果をあげている。

(4) 工学研究院

工学研究院の応用化学部門では、レドックスナビゲーションに関わる *in vivo*、*in vitro* 検出・画像化に必要なプローブの新規開発や、DDS、遺伝子キャリアー、ナノ材料などの新規材料開発では、21 世紀 COE、引き続き現在はグローバル COE に採択され、材料分野でトップの評価を得ており、さらに、

複数のCREST、PREST、NEDO、科学研究費基盤Sを始めとする大型の予算を獲得して、既に多くの特許を有している。ハード面でもエネルギー量子工学部門と共にレーザー、蛍光および生体微弱発光を用いた最先端センシング、およびバイオチップを用いる細胞内シグナルプロファイリングを初めとする細胞成分分析に基づく細胞機能イメージングの開発で世界的な技術を有する。同じく工学研究院の知能機械システム部門および化学工学部門では、血液流体制御技術、幹細胞の血球分化を活用した新たな治療技術、人工肝臓の開発と術中代替臓器への応用技術では先駆的研究が推進されている。システム情報科学研究院では、味覚・臭覚のセンシングでは世界唯一の技術を有し、ベンチャー企業化にも成功している。さらに、磁気粒子を用いた免疫検出手法を開発し、従来の手法に較べ数倍の高速化に成功した。これらの蓄積技術を新たにレドックスナビゲーション技術に展開することが可能であり、また、工学研究院、芸術工学研究院を中心に全学にまたがる先導的研究ユーザーサイエンスインスティテュートの構築が進行中で、本拠点形成における顕著な研究ポテンシャルを有している。

c. 協働機関が有する研究ポテンシャル

(1) (株) 島津製作所

島津製作所では、液体クロマトグラフをはじめ質量分析(MS)装置など数々の装置を開発し、国内だけではなく、欧米でもシェアを有している。特に、質量分析装置の開発では、田中耕一フェローが「生体高分子の同定および構造解析のための手法の開発」により、2002年のノーベル化学賞受賞者となった。これは、生体高分子の質量分析法を可能とする「脱離イオン化法」の開発を評価されたものである。2003年1月には、島津製作所三条工場に「田中耕一記念質量分析研究所」を設立し、質量分析装置のさらなる性能向上を目指した研究開発を行うと同時に、タンパク質による病気の診断などをターゲットとした質量分析の応用法の開発などにも力を入れてきている。その成果の一つとして、高感度かつハイスループットな解析を可能とするイオントラップ(IT)装置の開発・上市があげられよう。AXIMA-QITにITを搭載したことで、従来のタンデムMS法では難しかった各種修飾タンパク質や糖脂質の高感度構造解析を達成し、プロテオーム解析や糖鎖解析の先端装置として、世界中から高評価を受けた。さらに、高感度分析に加え、分析の高速化・ハイスループット化を目指して開発した高感度質量分析装置LCMS-IT-TOF(島津製作所独自で開発したイオントラップ装置を搭載し、他社では成しえない高速MSⁿ分析が可能)は、質量分析の領域では世界最高峰の学会である米国質量分析学会(American Society for Mass Spectrometry)において、ASMS銀賞(2005年)を獲得した。このように、質量分析装置開発メーカーのトップランナーとしての世界的地位を築いている。

本拠点構想における新技術開発の中核装置の一つとしてLCMS-IT-TOFを考えており、人の健康を支える診断技術の開

発を推進したい。従来のタンパク質のみならず、代謝産物の高速・高感度・網羅的解析技術(メタボロミクスおよびメタボリック・プロファイリング)の完成を目指したい。さらに、今後総合診断に威力を発揮すると考えているMS-イメージング装置の開発は、本拠点構想の中でも展開していきたい。

また、高速度ビデオカメラHPV-1は、2005年日本経済新聞社の選ぶ十大新製品に選ばれ、2006年には米国の技術情報誌「R & D」のR & D 100賞を受賞し、さらに、2006年産学連携功労賞(内閣府発表)において、経済産業大臣賞に選ばれた。このように、欧米企業との比較においても研究開発のポテンシャルを十分に有していると言えよう。

(2) 日本電子(株)

日本電子(株)は高級精密理科学機器(電子光学機器・分析機器)、半導体関連機器、産業機器、医用機器の開発研究、製造・販売に取り組んでいる。分析機器事業においては、レドックス研究に欠かせない磁気共鳴分光(核磁気共鳴(NMR)および電子スピン共鳴(ESR))装置の国内唯一の専門メーカーとして、スピン化学に必要とされる各種の機器開発に貢献できると考える。すでに先端計測機器開発プロジェクトにおいては、パルスESR技術を生かしてMRI観測前段階にESR励起を行なうことで、フリーラジカル周辺に存在する水素核のみ選択的にスピン分極を生じさせ、フリーラジカル存在位置を水素核MRIで検出するOMRI装置を試作しており、従来のESRイメージングでは得られない高い空間分解能での可視化を可能とした実績がある。

(3) ペンタックス(株)

ペンタックス(株)は医用内視鏡の開発において高いポテンシャルを有している。中でも他社に先駆けて世界初の上部消化管電子コンパックス走査方式超音波ファイバースコープFG-32UA、上部消化管電子ラジアル走査方式超音波ビデオスコープEG-3630URを開発し、全世界で販売している。また、気管支用コンパックス走査方式超音波ファイバースコープFB-19UVを開発した。また、近年では早期肺がんの診断補助を行うための気管支用の自家蛍光電子内視鏡システムを開発し、消化器用では高倍率・高解像度の画像の取得が可能な医療用フレキシブル共焦点内視鏡システムを開発し、全世界で販売を始めている。特に共焦点内視鏡システムは、従来の病理診断と同等レベルの観察が可能となり、光学的生検(Optical Biopsy)技術として注目されている。これら多くの技術開発は国内外との共同研究にて実施されているが、社内研究員を共同研究先に派遣するなど人材育成にも積極的に取り組んでいる。

従って、本事業で担う内視鏡実装技術や光学技術を保有しており、期待される役割を担うだけの開発力を備えていると言えよう。

(4) 三菱ウェルファーマ(株)

三菱ウェルファーマ(株)は抗酸化医薬品の開発において顕著なポテンシャルを有し、脳梗塞機能改善薬として、世界

初の抗酸化医薬品エダラボン（ラジカット）開発に成功した米国を始め世界中で進められてきたが、最終的な認可に成功したのは、三菱ウェルファーマ（株）のみである。この開発に対して、多くの賞が授与されている。また、九州大学薬学研究院に寄付講座「レドックス医薬科学」を開設し、エダラボン開発に関わった研究者が教授を勤めている。

更に、糖尿病および関連した循環器疾患を重点領域のひとつとした研究開発体制を継続して推進している。主要な上市品では代謝性用薬としてアンブラグ・ヘパリン Na ロック、循環器官用薬としてケルロング・コナン・コレバイン・ノバスタン・パイロテンシン・リプルを有している。現在の開発品では糖尿病薬として DPP4 阻害薬、糖尿病性神経症治療薬および高リン血症（腎透析患者）治療薬を推進している。腎疾患領域では新たに「慢性腎不全患者の末期腎不全への進行遅延」を適応症とする MP-146 が加わり、腎不全の進行期から透析期までを対象とする一連の治療薬開発を目指している。糖尿病・肥満症の基礎研究では様々な糖尿病疾患動物の薬理評価・病理評価技術を有しており、加えて最新の遺伝子発現解析・プロテオーム解析技術・化学合成・コンビナトリアル合成・X 線結晶解/NMR を用いた蛋白質の立体構造解析および分子設計技術を有し、国内外の研究機関から高い評価を得ている。以上のように、欧米のメガファーマと比較すると事業規模は小さいが、本研究のアウトプットとして期待される新薬創製の研究力、開発力および事業基盤は十分に備えている。

(5) 大鵬薬品工業（株）

大鵬薬品工業（株）は我国で独自の制がん剤開発を進め、がん分野における国内トップメーカーとしての地位を確立している。

1969 年に旧ソ連から 5-FU のプロドラッグであるフトラフルを導入した。当初は注射剤であったが、国内臨床家の協力を得て世界で初めての経口剤を開発し、がん治療の場に新しい手段を提供することに成功した。その後、5-FU の基礎研究を進めバイオケミカルモデュレーションの概念を確立し、活性体の腫瘍内濃度を長時間持続させ、副作用も軽減できるように開発されたのが 1984 年に発売した「ユーエフティ」である。本剤は配合剤の開発という意味でも世界で初めての成功例でもある。また、この第二世代ともいう本剤の成功をもとに、新たな配合理論から、より高い効力と副作用軽減を達成した 3 剤の配合剤である「ティーエスワン」を 1999 年に発売した。

また、がん治療法の確立のための臨床試験も積極的に行ない、「ユーエフティ」は肺がん手術後の投与で死亡リスクを軽減する (New England Journal of Medicine 350 (17) 1713-1721, 2004) など、多くの固形癌で有用性が世界的に認識されている。「ティーエスワン」は胃がんの第一選択薬として国内で認識されているが、手術後の長期投与により死亡リスクを軽減することが明らかになった。また、「ティーエスワン」は世界第 3 位の製薬企業であるサノフィ・アベンティス社に導出し

(2006 年)、今後両社で世界のがん医療への貢献を目指している。

大鵬薬品（株）は、日本における抗がん剤市場において約 1/4 の市場占有率を示し、抗がん剤を中心とする研究開発型のスペシャリティーファーマとして成長進化し続けている企業である。我国を代表する抗がん剤を送り出すための創薬活動は大鵬薬品（株）の一連の R&D センターにて実施されている。薬剤標的探索から最終化合物絞り込みまでの一連を担当し医薬品のシーズを見つけ出す創薬部門、見つけ出されたシーズを薬へと導くための前臨床試験を担当する製薬部門、数々の臨床試験を行い新薬をグローバルに市場に送り出す開発部門、市場に出た新薬の可能性をさらに広げる育薬部門からなる。R&D に関する高度な専門知識と技術を備えたそれぞれのセンターが有機的に連携しながら、世界に通用する独創的な新薬の研究開発を進めている。

d. 提案機関における研究開発及び人材育成の実績

(1) 九州大学全体の研究開発実績

九州大学の研究開発経費は、文部科学省から交付される運営費交付金等の教育研究活動を維持する基盤的経費と、科学研究費補助金などの競争的資金、奨学寄附金や民間等との共同研究等の外部資金に大別される。これらの中には、(独)日本学術振興会の先端研究拠点形成事業での「生体レドックスの磁気共鳴分子イメージング拠点」(コーディネータ; 内海英雄) など、本拠点形成において連携しているものも多々ある。これらに加えて、奨学寄附金の獲得ならびに、多くの共同研究を推進している。これらの競争的資金の獲得状況は、我国主要大学はもちろん、欧米著名大学に比してもトップクラスにある。

(2) 本拠点形成に係わる研究開発実績

本拠点では、生体レドックスを切り口とした新たな先端融合医療領域を創生するために、5 つのグループ(生体レドックス画像解析、メタボリック・プロファイリング、生体レドックス内視鏡、レドックス疾患創薬、先端がん診断・創薬)を設け、研究を推進する。本事業に参画する研究者の特許出願数(国内 205 件(内、申請中 60 件)、国外 47 件(内、申請中 16 件))からも研究開発実績は極めて高く、他の主要大学研究者に較べてもトップクラスである。

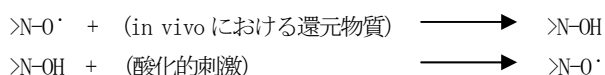
以下に、5 つのグループ(生体レドックス画像解析、メタボリック・プロファイリング、生体レドックス内視鏡、レドックス疾患創薬、先端がん診断・創薬)に分けて、研究開発実績を示す。

(a) 生体レドックス画像解析グループ

レドックス(redox)は、酸化還元(reduction-oxidation、またはoxidoreduction)を示す略語である。生物系において、レドックスプロセスに関与する物質のうちレドックス状態に影響を与えるために十分な濃度を有するものには、酸化型/還元型グルタチオン(GSH/GSSG)、尿酸/キサンチン、リポ酸、

シトクロム、ユビキノン、NAD/NADH、シスチン/システインなどがある。厳密な意味において、生体におけるレドックス反応の計測は、レドックス対間の酸化還元反応を計測することをさす。しかし、生命現象では、生体におけるレドックス代謝を広く捉え、生体レドックス反応を、レドックス反応を介した生理機能発現、及びそれに伴う ROS 産生、また産生された ROS と生体分子との代謝・反応を表すものと定義されている。好気性生物は酸素を利用し、グルコースの酸化的代謝過程で、酸素の大部分は H₂O に代謝されるが、一部が活性酸素種 (ROS) に変換される。この ROS はタンパクチオールや還元型グルタチオンと相互作用し、生体レドックス状態に影響する。細胞小器官は、レドックス活性化を必要とし、タンパクは最適な三次元構造をとる際に、レドックス環境の影響を受ける。しかし、ROS の過剰産生は、ラジカル酸化反応など非レドックス反応を介し DNA、タンパク質あるいは脂質などに酸化的障害を引き起こす。

この生体レドックス反応の計測・画像化のプロープとして、低分子量の安定ニトロキシルラジカルを用いる手法を薬学研究院の内海らは提唱してきた。ニトロキシルラジカルは、ニトロキシル体およびその還元体であるヒドロキシルアミン体、酸化体であるオキソアンモニウム体から成るレドックス対として存在する。2,2,6,6-tetramethyl piperidiny1-1-oxyl (TEMPO) 誘導体は、肝臓ミクロソームあるいは種々の培養細胞で還元酵素の作用により、還元され常磁性を失う一方、酸化酵素により再酸化されニトロキシルラジカルになることが報告されている。



一方、ヒドロキシルラジカルによる非レドックス反応の作用を受け、ニトロキシルラジカルの常磁性を消失することも示されている。その結果、酸素濃度、抗酸化物量、活性酸素が、ニトロキシルラジカルのレドックス反応速度に影響することが、*in vitro* および *in vivo* において明らかとなった。従来のニトロキシルラジカルの還元電位がアスコルビン酸のそれよりも高く、容易に還元され常磁性を失うが、新規誘導体の還元電位は著しく低く、アスコルビン酸との反応性はほとんど認められず、反応性を、そのレドックスポテンシャルにより調節できる可能性が示された。

この考えをもとに、工学研究院、薬学研究院、医学研究院と共同で、レドックスナビゲーションに関わる *in vivo*、*in vitro* 検出・画像化に必要なプロープの開発に成功し、「生体内ナノ空間でのレドックス反応の同時分離画像解析」を可能とした (国際特許、国内特許を取得済み)。しかし、実験動物に応用するには、毒性やファルマコキネティクスを十分考慮した分子設計を再度行う必要がある。幸い、この点に関して最も優秀な手法と知識の蓄積がある三菱ウェルファーマの創薬研究第 2 研究所と協働研究する取り組みが既に行われている。今後、詳細な検討を要するが、レドックスポテンシャル

を制御した新規造影剤を開発することで、生体レドックス反応における、レドックス反応・非レドックス反応 (フリーラジカル反応) を区別した、無侵襲的な検出を実現する造影剤への展開が期待できる。

一方、薬学研究院では、生体レドックスの分子イメージングに関して、世界トップクラスの開発実績を有する。生体レドックスの解析システムが世界で初めて提案されたのが 1986 年である。この時点で、本研究院の内海は、協働機関のひとつである「日本電子 (株)」と共同で装置開発に着手し、1989 年に世界で初めて、L-バンド生体計測電子スピン共鳴画像解析システムを完成させ、本装置は日本電子 (株) から市販され、現在までに 30 数台が販売されている。更に、中動物用として 300MHz の生体計測電子スピン共鳴画像解析システムを、文部科学省科学研究補助金 (試験研究) の助成を受け日本電子と共に開発し、1998 年に市販され、3 台が国立研究機関、大学で稼働中である。これらの研究実績が評価され、2004 年から開始された (独) 科学技術振興機構・先端計測分析技術・機器開発事業で、(独) 科学技術振興機構の先端計測分析技術・機器開発事業でも「レドックス動態の磁気共鳴統合画像解析システム」として採択され、日本電子に加えて、日立メディコ、富士電気と共に、高分解能のオーバーハウザー効果 MRI の開発を進めている。これら分子イメージングの技術は臨床医学の研究に活用され、多くの成果を挙げてきた。例えば、内海は、臨床医学の 7 講座 (循環器内科、心臓外科、第 2 内科、第 3 内科、精神科、放射線科、病理学科) と緊密な共同研究を 10 年以上に亘り推進し、顕著な成果 (論文数 30 報以上、インパクトファクター合計 200 以上) を挙げている。このように、生体計測 ESR の開発および病態モデルへの適用に関して最も先駆的かつデータの蓄積も多い。

PET は有力な「分子イメージング」の手法で、わが国でも昨年来、精力的に研究が展開されている。協働機関のひとつである「(株) 島津製作所」では PET の試作にはほぼ成功している。もし、PET 用レドックスプローブが開発され、レドックス関連疾患の病態解析に応用されたら、生体レドックス画像解析に向け、今後一層の用途拡張が強く、期待される。

(b) メタボリック・プロファイリンググループ

農学研究院では、生物機能システム設計学に関する先端研究を推進し、大規模産官学連携プラットフォームの構築を目指した、バイオアーキテクチャーセンターを 2005 年 4 月に設立した。本センターの割石・軸屋・高橋・根本は、超精密質量分析装置や NMR 分光分析装置を駆使した代謝物の網羅的解析 (メタボロミクス) およびメタボリック・プロファイリング (MP) 技術の開発をすすめている。MP 技術は、病態マーカーや毒性マーカーの探索に直結し、レドックスの生体影響を可視化する技術となりうることから、レドックス分子イメージングと診療・診断をつなぐ技術となる。また、メタボロミクス技術は薬物動態解析手法として期待されており、創薬と診療・診断をつなぐ技術となりうる。割石・軸屋・久原・岡本

は協働機関の一つである(株)島津製作所との共同研究を進めており、NEDO 助成による精密質量分析技術を基盤とした新たなメタボロミクス技術の開発、で多大な研究実績をあげている。ここで開発された技術は特許化されており、特に質量分析装置とリンクした代謝動態解析ソフトについては、島津製作所により上市予定である。島津製作所は、質量分析装置メーカーのトップランナーとして、常に質量分析技術開発において世界をリードしてきており、田中耕一フェローのノーベル賞受賞(2002年)は記憶に新しい。なお、軸屋は、バイオアーキテクチャーセンターの設立時に、島津製作所より招聘した教授(専任)である。メタボロミクスおよびMP技術の開発と並行して、本拠点形成事業開始2年後からは、MS-イメージング装置の実用化へ向けた検討を行う予定にしている。これは、生体レドックス画像解析グループとメタボリック・プロファイリンググループとの融合研究と位置づけることができる。

高橋・根本(ともに産総研)はセンターの客員教授(根本は手続き中)であり、産総研とバイオアーキテクチャーセンターの共同研究の中核を担っている。高橋は、FT-ICR-MSを用いたトップダウンプロテオミクスおよび糖鎖構造解析技術の開発をNEDOの助成で行ってきており、割石との共同研究において、同装置のメタボロミクスへの応用を行ってきている。高橋研究室は、世界で3台しか稼働していない超大型超電導磁石(12T)を搭載したFT-ICR-MS装置を有しており、世界最高の感度・分解能(1ppm以下)での質量測定が可能である。

一方、工学研究院ではレーザー、蛍光および生体微弱発光を用いた最先端センシングおよびバイオチップを用いる細胞内シグナルプロファイリングを初めとする細胞成分分析に基づく細胞機能イメージングの開発で世界的な技術を有する。

(c) 生体レドックス内視鏡グループ

内視鏡は診断機器としてはもちろんのこと、代表的な低侵襲治療法である内視鏡外科手術の必須の機器としても使われている。医学研究院および九州大学病院は、この内視鏡外科手術の拠点として豊富な臨床実績を有している。また密接な医工ならびに産学連携のもと、カプセル型内視鏡や腫瘍摘出のための画像誘導システムといった診断技術から、内視鏡外科手術の一つである手術支援ロボット等の治療技術に至るまで、世界最先端の医療技術開発の実績を有する。これらの研究成果は、MR誘導下手術支援ロボットや遠隔からの診断・治療およびGPS誘導下の走行が可能なプレホスピタルケアロボットなど、いずれも世界初の医療技術として結実している。

またこれらのハードウェアのみならず、テレメディシンによる我が国発の遠隔診断・遠隔手術の成功や、開発された最新医療技術をいち早く臨床へ導入するための臨床医を対象としたトレーニングセミナーを恒常的に開催するなど、ソフトウェアの面でもリードしてきた。特に内視鏡外科手術やロボット手術のトレーニングにおいては国内有数の規模と実績を誇り、その受講生は日本全国から既に総計300人を越えてい

る。また同分野の世界的権威であるカディエール教授(ベルギー)やマレスコ教授(フランス)らと技術・人的交流によって密接な連携を図り、現時点で世界最高レベルの機関として機能している。

(d) レドックス疾患創薬グループ

活性酸素が多くの疾患に関係することが推定された一方、活性酸素の一つであるスーパーオキシドアニオンを消去する酵素が生体で見出された。これらのことから生体における活性酸素消去酵素と同様の働きをする薬剤の研究開発に国内外の多くの製薬企業が参入し、中では欧米企業と国内企業の連携も見られた。しかし、活性酸素消去薬の臨床適応が当時可能と考えられた疾患の選択やリード化合物の設定などその開発は困難を極めた中、世界で唯一成功したのは脳梗塞急性期をターゲット疾患とした、協働企業の一つである三菱ウェルファーマ(株)(現 田辺三菱製薬(株))であった。三菱ウェルファーマでは、渡辺俊明(現九州大学教授)が中心となり、脳梗塞機能改善薬として、世界初の抗酸化医薬品エダラボン(ラジカット)開発に成功した。九州大学薬学研究院は、この医薬品の開発に若干協力したこともあり、三菱ウェルファーマでは寄付講座「レドックス医薬科学」を開設し、エダラボンの開発者である渡辺俊明博士が教授に就任した。

一方、脳梗塞急性期に次ぐ生体レドックス関連疾患として、脳神経変性疾患や精神疾患、心疾患、糖尿病、ガンなどが挙げられる。この中で、糖尿病に関しては医学研究院の高柳教授、井口講師は高柳教授、井口講師らは糖尿病における酸化ストレス亢進の機序を検討し、高血糖下においてプロテインキナーゼ(PKC)活性化を介した血管壁細胞NAD(P)Hオキシダーゼの活性化により酸化ストレスの亢進が惹起されることを細胞培養実験、動物実験で明らかにし、血管壁や腎NAD(P)Hオキシダーゼをターゲットとした糖尿病合併症治療薬としての新規の抗酸化療法を提唱してきた。

また既に、薬学部内海らと共同研究により生体計測電子スピン共鳴画像解析システムを上記の研究に応用し業績を上げている。さらに最近、ヘムを構成するポルフィリンの代謝系に異常がありポルフィリンの代謝産物であるbilirubinの血中濃度が亢進するジルベール症候群の患者では、糖尿病血管合併症の発症率が通常の糖尿病患者に比べ著明に低くなること、また、ポルフィリン代謝産物のbiliverdinとその類縁物質には、抗酸化作用やiNOS・COX・NADPH oxidaseなどの酸化ストレスにかかわる酵素を阻害することを見だし、糖尿病や糖尿病合併血管障害の疾患モデル動物を用いて、生体内でのポルフィリン代謝経路が糖尿病や糖尿病性血管合併症の発症予防や治療、進展抑制に対する新たなターゲットとなるか評価・解析し、低分子創薬研究への応用を目指している。

(e) 先端がん診断・創薬グループ

生体における”レドックス反応“はダイナミックであるが通常は適切に調節されている。生物は進化の過程で酸素を利

用するシステムを獲得するとともに、酸化ストレスを巧妙に利用するメカニズムをつくりあげている。しかし癌の発症や進展においてはその”レドックス反応“のバランスに破綻をきたしていることより、抗がん剤の開発において”レドックス反応“の概念は究めて重要な要素となる。医学研究院医化学分野の小野講師は大鵬製薬（株）と長年にわたり共同研究で抗がん剤のトランスレーショナルリサーチを展開して医薬品の開発を行っており、新規制がん剤の開発に向けて着実に成果を挙げている。

(f) 人材育成の実績

九州大学では、種々の先端的教育プログラムが採択されており、以下に示す種々の人材育成プログラムを推進し、十分な実績を有している。

(1. 九州大学内外から評価され将来有望である優秀な若手研究者（若手研究リーダー）について、特任助手の採用支援による3年間の研究時間確保の措置「九州大学研究スーパースター支援プログラム」が平成16年度より開始され20名の若手研究リーダーを採用している。また、平成18年度からは「若手の女性研究者リーダー育成」へも拡充され数名の支援を行う。

(2. 本学独自の制度として、公募型の研究費補助金制度であるP&Pプログラムが設置されている。平成17年度から、「若手研究者の文理融合型」の申請区分(D-type)が新設され、年間1~2課題採択され、1,000万円の予算により支援を行っている。

(3. 学術・研究の国際交流を推進するため、海外で開催される国際研究集会等への参加及びその他国際学術交流を推進するための海外渡航などの海外派遣研究者援助事業を平成13年度より開始、継続している。採択者のほとんどは30代若手研究者であり、平成17年度ではすべて若手研究者8名を選定している。

(4. 戦略的教育研究拠点育成プログラム1件、21世紀COEプログラム9件、魅力ある大学院教育イニシアティブ3件により優秀な若手研究者育成が進んでいる。特に世紀COEプログラムにおいては、公募審査により博士後期課程学生・ポストドクターに対する若手研究者活動経費（研究費）を支援しており、若手研究者の自立的な研究環境の整備を行っている。

(5. 教員の任期制について、現在12部局で、大学全体の47%の教員ポストに対し任期制を適用している。また、全学的な教育研究・運営業務にあたる教員の雇用を推進するため、全学管理人員制度を構築し、現在68名がその業務にあたっている。さらに、総長トップマネジメントによる「戦略的研究教育拠点」として、九州大学が今後取り組むべき中期的重点研究領域に対する5つの研究センターを時限付きで設置しており、上記全学的管理人員制度により、現在28名の教員が研究活動にあたっている。

(6. 高い業績を有し世界的に評価の高い教員の採用や業績優秀な本学教員の処遇について、年俸制の導入を検討している。

(7. 教育プログラムにおいて、「九州大学21世紀プログラム」では挑戦的な取り組みを実施しており、特定の学部には所属せず、自身の意欲と関心に従って学部横断教育を受けさせている。また、「アントレプレナーシップ・プログラム」では起業家精神を持つ学生の養成を目指して、学生をシリコンバレーに一定期間派遣するプログラムも進行中である。

e. 協働機関における技術開発の実績

(1) 島津製作所（株）

島津製作所（株）の技術開発実績として、2006年度に販売を開始した新製品を以下に示す（2007年1月1日現在）。

(a) 2006/12/22 ノロウイルスG1検出試薬キット発売

(b) 2006/11/21 直接変換方式FPD搭載型の新型X線血管撮影システムを発売。

(c) 2006/10/31 超高速液体クロマトグラフ Prominence UFLC を発売。

(d) 2006/10/20 次世代ポストゲノム時代のDNAシーケンサ DeNOVA（デノバ）発売

(e) 2006/09/01 プロテインシーケンサ PPSQ-31/33 発売

(f) 2006/06/29 ダイナミック超微小硬度計 DUH-211/211S 発売

(g) 2006/06/28 低迷光回折格子ローレイ発売

(h) 2006/06/06 レーザーイオン化飛行時間型質量分析装置 TOF² 発売※

(i) 2006/05/31 GCMSQP-210 Plus 発売※

(j) 2006/04/05 島津ナノ粒子径分布測定装置 ALD-7100 発売

このように、質量分析装置にとどまらず、分析装置開発メーカーとして十分な実績を有しており、わが国の装置イノベーション創出の中核を担っていくと期待される。なお、※は、本拠点に対して供出を計画している装置である。

(2) 日本電子（株）

日本電子（株）は国内唯一の磁気共鳴（核磁気共鳴/電子スピン共鳴）分光装置メーカーとして50年以上の実績があります。汎用機の開発・販売だけでなく、多様な研究ニーズに対応した特殊装置の開発にも取り組んできました。ここ数年は、九州大学の内海教授がリーダーを務める先端計測機器開発プロジェクトにおいて0.4TMRIをベースとしたOMRI（Overhauser MRI）装置の開発に取り組み、従来のESRイメージングでは得られなかった高い空間分解能でラジカル分布を可視化した実績がある。

(3) ペンタックス（株）

ペンタックス（株）の主な研究開発テーマは医療用内視鏡、内視鏡用処置具、人工骨、診断試薬であり、診断から治療までを見据えた研究開発を行っている。また、国費による研究開発の実績は下記の通りである。

(a) 新エネルギー産業技術開発機構（平成12年度~17年度）；内視鏡等による低侵襲高度手術支援システムの開発にお

いて、多機能内視鏡の開発を担当

(b) 厚生労働省（平成 14 年度～18 年度）；ナノメディシン研究事業「微細かん子・カテーテルとその操作技術の開発」で、微細かん子及び内視鏡操作技術の開発を担当

(c) 厚生労働省（平成 15 年度～19 年度）；身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業「新たな手術用ロボット装置の開発に関する研究」で、内視鏡用ロボットアームの開発を担当

(d) 厚生労働省（平成 17 年度～19 年度）；身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業「ハイリスク胎児の子宮内手術におけるナノインテリジェント技術デバイスの開発」において、主に内視鏡開発を担当

また国内外の研究者を招いた社内講演会を開催して、最先端の研究に触れられる環境作りを行っている。その他に国内外との共同研究や社内の留学制度により、積極的に研究者を外部研究機関に派遣して、専門性や語学力などの能力向上に取り組んでいる。過去の主な実績は下記の通りである。

- ・2002/4～2005/3 東北大学大学院
- ・2003/12～2005/11 University of Washington (米国)
- ・2004/4～2005/10 理化学研究所
- ・2005/4～ 産業技術総合研究所 (尼崎)
- ・2005/4～ 東京女子医科大学大学院
- ・2005/4～ 山口大学大学院
- ・2006/2～2007/1 Brigham and Women's Hospital (米国)

これらの研究体制によって成された最近の成果は下記の通りである。

- ・2003/9 デングウイルス感染症検査試薬キットを開発・発売
- ・2005/5 「内視鏡的粘膜下層剥離術」向け処置具 4 種を発売
- ・2005/10 世界初の自家蛍光観察電子内視鏡システムを開発し、海外向け販売
- ・2006/3 共焦点電子内視鏡システムを開発し、海外向けに販売開始
- ・2006/5 ハイドロキシアパタイト骨補填材料「アパセラム-AX」を発売
- ・2006/6 内視鏡的粘膜下層剥離術用処置具 Mucosectom (ムコセクトム) 発売
- ・2006/7 ビデオ硬性挿管用喉頭鏡「エアウェイスコープ AWS-S100」を発売
- ・2006/12 ビデオ鼻咽喉スコープ「VNL-100s」/「VNL-150s」を発売

(4) 三菱ウェルファーマ (株)

三菱ウェルファーマ (株) は、三菱ケミカルホールディングス傘下の創薬企業であり、年間売上高は 2000 億円を越える。特に世界初の抗酸化医薬品として国内で研究開発に成功したエダラボン (ラジカット) は、脳梗塞急性期患者の第一義選

択薬として用いられている。さらに現在同社は、脳梗塞急性期などの虚血性疾患に次ぐレドックス関連疾患である生活習慣病やその合併症の治療を目的とした医薬品 (レドックス制御薬) の研究開発に精力的な展開を行っている。

具体的には代表的なレドックス関連疾患である糖尿病およびその合併症において、インクレチン GLP-1 の分解にかかわる DPPIV 阻害薬 MP-513 を糖尿病薬として、Neurotrophin 賦活薬 MCC-257 を糖尿病性神経症の治療薬として、それぞれ創製し開発研究に進めている。国内で高コレステロール血症治療剤として上市されているコレバインは、海外では透析患者における「高リン血症」、国内では 2 型糖尿病の治療薬として開発を進めている。このほかに高尿酸血症、高脂血症治療薬の研究も進めている。基礎研究では糖尿病・肥満症を中心に様々な疾患動物の薬理評価・病理評価を推進しており、特に膵β細胞や脂肪細胞の機能評価に注力している。新規な要素技術では種々のマイクロアレイによる網羅的な遺伝子発現解析・プロテオーム解析技術を有し、ターゲット分子の探索評価を行っている。創薬化学では、化学合成・コンビナトリアル合成に加え、X 線結晶解析および NMR を用いた蛋白質の立体構造解析、ならびに新規の医薬候補化合物を論理的に設計し合成する手法を総合した合成展開を行っている (これらの開発成果は Nature (2 報)、Proc Natl Acad Sci U S A. (1 報)、Bioorg Med Chem. (3 報)、Proteins (1 報)、Diabetes (1 報)、J Biol Chem. (6 報)、Endocrinology. (2 報)、J Pharmacol Exp Ther. (1 報) など国際的にトップジャーナルに発表している)。

(5) 大鵬薬品工業 (株)

大鵬薬品工業 (株) の重点研究テーマは癌・泌尿器・アレルギー分野であり売上高は 2006 年 6 月期において 1236 億円 (2005 年 6 月期は 1209 億円) を計上する。そのうち新規抗癌剤 TS-1 や UFT などによる癌分野における売り上げは約 50% を占めることで日本での抗癌剤市場の約 1/4 を担っており、癌領域におけるスペシャリティファーマとして日本を代表する抗癌剤を世に送り出している。

癌関連開発承認実績

- ・1963 年創業
- ・1974 年に世界で初めての経口抗癌剤「フトラフルカプセル」および注射剤「フトラフル注」を発売。その後、座剤、腸溶剤など様々な剤型でも承認を取得
- ・1984 年に第二世代新規抗癌剤である「ユーエフティ」の発売
- ・1995 年、「ユーエフティ」をブリストル・マイヤーズスクイブ社に導出
- ・1999 年、新規抗癌剤「ティーエスワン」の開発、発売に成功
- ・2001 年、2003 年、2004 年に頭頸部癌および大腸がん、肺がんでの効能効果追加
- ・2003 年、「ユーエフティ」との併用療法により、効果を高

めるための「ユーゼル錠」を発売

・2006年、サノフィ・アベンティス社と「ティーエスワン」
に関してのアジア諸国を除く全世界の開発および販売権に関
するライセンス契約を締結

その他の領域に関する主な実績（代表的薬剤）

・1992年、ピペラシリンと大鵬薬品の新規β-ラクタマーゼ
阻害剤「タゾバクタム」（ワイスへ導出）を配合した抗生物質
製剤「ゾシン/タゾシン」がはじめに欧州にてワイスより発売
（日本では配合比を変えて富山化学工業（株）より発売）

・1993年、尿失禁・頻尿治療薬「パップフォー錠」の発売

・1995年、抗アレルギー剤「アイピーディーカプセル」発売
次世代を担う新規抗癌剤開発（臨床開発品）

- ・TSU-68 経口剤、乳癌
- ・TAC-101 経口剤、肝癌
- ・TAS-102 経口剤
- ・TAS-106 注射剤
- ・TAS-108 経口剤 乳癌
- ・ABI-007 注射剤 乳癌
- ・PALO 注射剤 制吐剤

2. 拠点化の対象とする先端融合領域及び研究開発

(a) 拠点で取り組む領域及び研究の内容

(1) 先端融合領域拠点の全体構想

ライフサイエンスを基盤とする「製薬、診断、治療」分野
の産業は、国民が健康で安心して暮らせる社会の実現に必要
不可欠である。そのため、世界的に重点的戦略項目として、
その発展を国家レベルで推進していることは良く知られてい
る。わが国においても、昨年9月に行われた安倍新首相の所
信表明演説で、「成長に貢献するイノベーションの創造に向け、
医薬、工学、情報技術などの分野ごとに、2025年までを視野
に入れた、長期の戦略指針『イノベーション25』を取りまと
め実行する」と述べ、医薬が最重要課題の筆頭に挙げ、「イノ
ベーション25 戦略会議」を設置した。その背景には、我国に
おいては基礎研究では世界のトップレベルにありながら、実
用レベルの成果を生み出す研究が非常に遅れているという現
状があると推測される。例えば、新薬開発のための治験数の
比較でも、2002年を境に韓国にも大きく水を開けられている。
また、新規医療機器の承認数もここ数年、減少の一途をたど
っている。このような現状をもたらす最大の原因は、本来一
体であるべき、創薬、診断、治療の分野が互いに別分野と
して乖離し、有効な情報がフィードバックされていないことが
挙げられる。「イノベーション25 戦略会議」において、生駒
俊明委員は、イノベーションに必要な施策として ICR
(Integrative Celerity Research；迅速統合医療・医薬実用
化研究) 推進を提言した。

このような問題を解決するには、創薬、診断、治療、およ
び生命科学分野に属する、基礎研究を行う研究者と、実用化
を担当する企業が一箇所に集まり、1つの拠点を形成して有

機的に交流を図りつつ、それぞれにおける最も有効な技術を
開発することが最も好ましいと考えられる。

メタボリックシンドロームをはじめとする新たな生活習慣
病の脅威が国家的な課題になっている。例えば、糖尿病は最
も代表的な生活習慣病のひとつで、地域的生活習慣、遺伝的
な背景があるものと考えられ、2000年でのアジアの推定患者
数はインド3170万人、中国2080万人、インドネシア840万
人、日本680万人であり、今後30年間に倍増することが危惧
されている。最近、伊藤によって提唱された“メタボリック
ドミノ (metabolic domino)” は、メタボリックシンドローム
の病態・合併症進展や心血管イベントの発症とそれらに関す
る機序としての酸化ストレスを理解する上で優れた概念と考
えられている。生活習慣（飽食や運動不足＋加齢や遺伝的背
景など）による肥満とそれに続くインスリン抵抗性がドミノ
の最上流に位置する。その後はドミノ倒しの駒が倒れるよう
に、高血圧・高脂血・食後高血糖などの生活習慣病が発症あ
るいは合併し、さらにマクロアングイオパチー（動脈硬化症）
に次いで（特に糖尿病発症後は）ミクロアングイオパチー（微
小血管障害）が進展し、ついには最下流にて不可逆的とも言
うべき (point of no return) 治療困難な心・腎不全や心血
管イベントなどを発症するに至る一連の連鎖反応である。特
筆すべきは、メタボリックドミノの最上流にある肥満の段階
で既に酸化ストレスが充進していることである。内臓肥満患
者では、その内臓脂肪内に中性脂肪として過剰の遊離脂肪酸
が蓄えられており、しかもリポリシス活性が充進した状態
にあつては血中や組織中の遊離脂肪酸濃度が上昇している。
実はこの内臓脂肪細胞内には代表的な体内 ROS 産生系である
RA 系ならびに NADPH oxidase が存在し、この細胞自身で ROS
を産生する能力が備わっている一方、脂肪細胞から放出され
た血中遊離脂肪酸は血管壁細胞での ROS 産生を刺激する。内
臓脂肪の蓄積による遊離脂肪酸の上昇は脂肪毒性と呼ばれ、
血中アディポネクチンの低下ならびにインスリン分泌障害や
インスリン抵抗性さらには高血圧を誘発する。現在、この毒
性機序について明らかにすべく脂肪細胞由来のアディポサイ
トカイン動態やその異常について精力的な研究が推し進めら
れているが、やはりこれまで述べたように酸化ストレスが密
接に関わっていることは間違いない。さらに付け加えると、
エダラボンのような ROS 消去薬とは異なり、ROS 生成そのも
のを抑制する薬剤（広義の antioxidant）である ARB や ACE
阻害薬が肥満モデルや高血圧患者において血中アディポネク
チンを上昇またはインスリン抵抗性を改善するなど、脂肪毒
性の解除に有効であることも明らかとなっている。また最近
では、メタボリックドミノの上流においてこれら薬剤による
内臓脂肪細胞そのものをターゲットとしたレドックス制御療
法も考えられている。

高血圧・高脂血・食後高血糖やこれらの境界領域も含めた
疾患の併発（メタボリックシンドロームの発症）段階に続き、
ドミノが下流へ倒れ込んでいくに従って酸化ストレスは一層

亢進する。下流では RA 系がさらに活性化することに加え、血中 AGEs などの糖化タンパクの増加、RA 系と密接に関係するアルドステロン系の活性上昇など何れも新たな ROS 産生に結びついていく。それ故、疾患の進行遅延あるいはドミノ下流での治療を目的とした AGEs 生成抑制薬や MR 阻害薬などのような ARB と同様に ROS 生成系を阻害する新たな antioxidant が登場し、今後のレドックス制御療法の一翼を担おうとしている。

これ生活習慣病の発症・進展の要因として「生体レドックスの破綻」が注目され、その根本的な対策に関し生体レドックスの技術概念に基づく分析・診断・創薬・治療の統合的新医療の創生は世界的な科学技術イノベーションにつながる重要な取り組みであると期待される。

「生体レドックス」とは、我々の生命体の基本代謝である「レドックス反応；レダクション（還元）とオキシデーション（酸化）」を源とし、それに続く代謝・化学反応により引き起こされる生体応答の総称として用いられている。即ち、活性酸素・活性窒素・フリーラジカルなどの活性種の多くは生体内で酸化還元酵素を介したレドックス反応で産生された後、レドックス反応あるいはラジカル反応、化学反応により種々の活性種に変換し、遺伝子発現や神経伝達などの情報伝達、血圧調節などを制御する生理機能物質として働いている（レドックス制御）。これら活性種の量的制御、即ち「レドックスバランス」はアスコルビン酸やグルタチオンなどレドックス関連物質やポリフェノールなどラジカル消去物質で為されている。しかし、種々の環境要因（物理因子、化学因子、生物因子）の変動により、あるいは非健康的生活習慣により、これら活性種（活性酸素・活性窒素・フリーラジカル）が過剰に産生された場合には、いわゆるレドックスバランスが崩壊し、癌、糖尿病をはじめとする所謂「生活習慣病」や脳神経変性疾患等の種々の難治性疾患の成因・進展に、密接に係わることが強く示唆されるようになってきた。そこで、これら疾患の診断・創薬・治療に向け、生体レドックスに注目した分析・画像診断の開発が強く望まれている。生活習慣病の患者、患者予備軍は我が国だけでも千数百万人にも上るといわれ、今後、国民健康保険を大きく圧迫することが憂慮されており、生体レドックスに着目した先端融合医療の創出、迅速統合医療・医薬実用化研究の推進が国民の急務である。もし、広汎な疾患をカバーする生体レドックスを詳細に評価し、自在に操るレドックスナビゲーションシステムという概念が創生されたならば、多くの医療技術分野に跨る統合的概念となり、迅速統合医療・医薬実用化研究として国の施策「イノベーション 25」とも合致する。

九州大学は「生体レドックス」に関する研究では世界トップクラスの実績と研究環境を有し、(独)日本学術振興会の先端研究拠点形成事業で「生体レドックスの磁気共鳴分子イメージング拠点（コーディネーター；内海英雄）」が選定されている。個々に見てみると、薬学研究院においては、多数の生

体用電子スピン共鳴計測・画像装置やオーバーハウザー効果 MRI（世界では米国 NIH と九大のみ）を有している。医学研究院では、21 世紀 COE による生活習慣病コフォート研究や、がん治療研究、内視鏡術、ロボット医療等の技術では、わが国の主導的存在である。また、工学研究院では、計測に必要なプローブ開発で、農学研究院ではバイオマーカーを活用したプロファイル技術で多くの特許を有し、ベンチャー企業化も行ってきた。

近年、医療技術の研究・開発において、医工連携が盛んに試みられているが、両者の学問的背景に重複する部分が多かりにも少なく、必ずしも有効に機能していないことが多かった。薬学はその双方に大きな学問的関連性を有し、医工連携を効果的に統合するためのインキュベーターとして、不可欠かつ最適な存在である。また、農学は食を通じてヒトの健康に大きな影響を有する。これまで個別の学問であった医薬農工の 4 領域が有機的に情報を交換して開発を加速し、かつ、統合された形に向かうことが可能となれば、分析、診断、治療、創薬などの医療技術の研究開発に新たなワールドをイノベーションすることが可能となることは、議論の余地がない。共通の目的に沿って、基本原理を分析し、その結果に基づいて診断し、治療・創薬するシステムを同時進行させれば、互いの情報を利用しあうことが可能となり、統合の機会が創出できる。九州大学の医薬農工領域には、レドックスナビゲーションに関して世界に卓越した研究環境・実績があり、世界の中核になりえる最先端の拠点である。医薬農工の 4 領域が有機的に融合し、「先端融合医療レドックスナビ研究拠点」を形成し、これまで共同研究の実績が有る協働機関と協力することで、新たな先端融合医療領域をイノベーションできるものと確信する（東京フォーラムにおける Sen 博士（Antioxidant & Redox Signaling 誌のチーフエディター）のコメント）。

そこで、本拠点では、これらの蓄積された学のポテンシャルと産業界が有する英知を、レドックスナビゲーションを軸として融合することで、これまで不可能であった、分析、診断、創薬、治療における新規技術を統合的かつ効率的に開発、産業化できる新規な領域を創製する。すなわち、臨床応用への適合性を考慮したレドックス代謝計測に基づく医療機器（Redox navigated Medical Instruments）を開発する。また、レドックス分子の標的造影剤を開発することで、レドックス関連分子の生理機能の解明、及び薬効評価を行い、新たな機序に基づく創薬を行う。さらに、レドックス代謝物であるバイオマーカーを計測しプロファイリングする技術を開発し、新たな創薬により得られる薬剤を用いる、次世代の治療（医療）技術を開発する。

以上の研究内容を効率的に推進するために、平成 18 年度の協働体制を大幅に変更した。平成 18 年度提案では他大学・公的機関 4 機関、民間企業 15 社であった協働企業は、平成 19 年度提案では各研究グループあたり 1 社、5 項目計 5 社とし

た。この5社は、医・薬・工・農の研究者と密接な協働が可能であり、以下のグループ研究を実現できる企業を選択した。

(a) 生体レドックス画像解析：人に適用可能なレドックスイメージングシステムとプローブ剤の開発（薬学研究院・日本電子）

(b) メタボリック・プロファイリング：代謝物解析（農学研究院・島津製作所）

(c) 生体レドックス内視鏡：内視鏡と生体レドックス可視化の融合（医学研究院・ペンタックス）

(d) レドックス疾患創薬：糖尿病およびその合併症の治療薬、レドックス疾患薬の評価（医学研究院、薬学研究院、三菱ウェルファーマ）

(e) 先端がん診断・創薬：癌間質応答を標的とする創薬（医学研究院、薬学研究院・大鵬薬品）

協働研究内容の詳細については、グループ研究毎に本拠点の全体目標と照らし合わせて協議して決定した。

これらの融合研究を実現するためには、医・薬・農・工の各領域に精通した先端融合医療研究者の育成が必須である。そこで、生体レドックスを用いた融合医療（レドックスナビゲーション医療）のための概念を創出し、融合領域「レドックスナビゲーション医療」を担う若手生命科学者を育成する。

(2) 生体レドックス画像解析グループ

米国では、NIHの下に小動物個体を用いた生理機能の可視化研究が進められ、将来的な臨床応用を見据えて、実験動物個体での疾患、生理機能解析が重要視され、2001年に新たにNIBIBが設立された。従って、我が国でも、いかに早く分子イメージングによる疾患解析、診断・評価技術に取り込んでいくかが、生命現象の解明と創薬、および医療機器産業の発展に極めて重要と考えられる。今日、分子イメージングとしてPET (Positron Emission Tomography) を用いた研究が盛んに行われている。しかし、PETは空間分解能が低いこと、および生体レドックス情報が包含されないことから、新たなmodalityの開発が待たれている。

生体レドックスの画像解析に適したmodalityに求められる要素技術・手法として、生体レドックス動態（レドックス代謝および非レドックス反応）が検出しそれを可視化することが必須である。九州大学では、米国NIHに続いて、オーバーハイザー効果磁気画像化装置（OMRI）の試作機；Phillips社製、現在は製造中止）を導入し、生体レドックス画像化に関して、新たな研究を展開してきた。既に、ニトロキシルラジカルはレドックス反応および非レドックス反応の両者に対してプローブ剤になりえること、および誘導体化することで反応選択性が高まることを見出した。この反応性選択的ならびに生体内での部位選択的プローブ剤を多核種で標識することで、同時画像化に成功した。一方、MRIの分野ではDNP (Dynamic Nuclear Polarization；動的核磁気偏極) を用いた、高感度画像化法が新たなmodalityとして注目されつつある。特に、オーバーハイザー効果に着目したDNP技術はMRI

造影剤の国際的に有力企業であるスウェーデンのNycomed社が開発し、従来の¹³C-MRIの1万倍もの高感度化を可能とした。その後、Nycomed社はAmasham社に吸収合併され、そのAmasham社がGE (General Electric) 社に買収されたことで、本技術はGEの所有となり、新たな市場独占化が為されようとしている。内海は、当初この技術をNycomed社からは直接導入する交渉をしていたが、GEに属することとなったため、導入を断念することとなった。本DNPの基本原理はオーバーハイザー効果を用いた磁気共鳴OMRIと同じであることから、要素技術の開発は薬学研究院において十分可能である。

そこで、本グループでは、日本電子と協働することで次の5項目を集中的に研究する。1) 100 mTのOMRIを日本電子と共に開発し、新たなmodalityと製品化を目指す、2) 反応選択性と付与したニトロキシルプローブ剤を開発する、3) DNP-NMR (MRI) を日本電子と共に新たに開発する、4) 生体レドックス検出用PETプローブを新規合成し、MRI-PETのmulti-modalityとしての有用性を探索する、5) 内視鏡用OMRI検出装置を開発する。

(3) メタボリック・プロファイリンググループ

代謝物はゲノム情報の最終的表現である形質発現であり、生命現象とは代謝を介した物質的表現であると言える。近年、代謝物の総体であるメタボローム分析への要求が高まりつつある。また、生物機能を高度に理解するためには、遺伝子発現・タンパク質の網羅的解析とともに、それらの構成する機能ネットワーク構造を明らかにすることが不可欠である。生物機能ネットワーク解析を行っていく上で、メタボローム解析（メタボロミクス）が大変重要になる。メタボロームデータは、業務管理でいえば在庫管理に相当し、代謝工学的観点からはパスウェイ解析の基盤データとなる。これは、物質の構造に着目したメタボロミクスということができる。

本グループでは、1) 標品非依存型・非標的型（網羅的）生体物質同定法の確立へ向けた要素技術の開発、2) 知識発見優先型（標的型）生体物質同定法（MP技術）の確立へ向けた要素技術の開発およびその融合を行っていく。

レドックス異常個体あるいは細胞に対して網羅的メタボロミクスを通じて代謝異常を見出し、また、MPを通じて病態マーカーを検出・同定することが可能になれば、生体レドックス異常による発症機構の解明、さらに、総合診断・総合診療の道が開ける。本グループで開発する技術は、生体レドックス計測と医療・創薬をつなげる重要なリンカーになると考えている。

これまで、割石・高橋は1) に向け、高分解能質量分析装置を用いたモノアイソトピックピークの測定による組成式の同定に注力してきた。装置として、12T-FT-ICR-MS (12T超電導磁石搭載型FT-ICR-MS装置) を用いた。本装置は、世界最高レベルの分解能と感度を有する装置であり、分子量数百の化合物であれば、小数点以下5桁の精密分子量が測定可能である。この性能は、同位体パターンの識別に特に有効であり、ピロキシカム (C₁₅H₁₃N₃O₄SH) という天然化合物において¹³C (天然存在比

1.07%) が2つ入った同位体ピーク、 ^{18}O (天然存在比0.205%) が1つ入った同位体ピークと ^{34}S (天然存在比4.29%) が1つ入った同位体ピークを分離・定量することが可能であった。同位体ピークの強度は、天然存在比から、モノアイソトピックピークに比べて極めて小さいものとなる。超高磁場型 FT-ICR-MS の感度と分解能によらないと解析不可能な例である。さらに、ピロキシカムと分子量差が0.0055しかないdAMPを混合測定しても、それぞれのモノアイソトピックピークおよび同位体ピークは分離・定量された。

しかし一般に、組成式のハイスループットな同定には、小数点以下2桁程度の精度で解析することが適していることもわかってきた。そこで、組成式の同定は、HPLCによる化合物の分離・定量と小数点以下2桁の高速スキャン分子量測定が保証されている IT/TOF-MS の特性を連結させることでハイスループットを行う。既に、割石は、島津製作所と NEDO 助成を得て、高分解能質量分析装置を用いた動的代謝解析システムを構築しつつある。さらに、LCMS-IT-TOF (島津製作所社製) の補完技術として FT-ICR-MS (九大の有する技術) を用いることができるのは本拠点のみである。さらに、生体レドックス画像解析グループにおいて開発する超偏極 (DNP) NMR は、従来の約1万倍の感度で ^{13}C -および ^{15}N -NMR スペクトルの測定を可能にする装置である。この超高感度 NMR と FT-ICR-MS のような超高感度質量分析装置の融合により、標品非依存型・非標的型 (網羅的) 生体物質同定法に革命が起こるであろう。これまで、九大と企業で行ってきた個々の共同研究の成果を融合させることで、大きな飛躍が望める。この技術を食品分析の分野にも適用し、これまでにない健康マーカーという概念を確立する。

これらに対して、協働機関の株式会社島津製作所では生体レドックスをメタボローム・メタボリックプロファイリングという手法で解析する世界でも初めての開発を行う。人の健康を支え、医療費の低減につながる総合医療診断技術の開発と位置づけている。細胞内におけるレドックスバランスの乱れは、癌・生活習慣病を直接・間接に引き起こす。生体レドックス計測と細胞内代謝物の測定をリンクさせることで得られる情報の有用性は計り知れない。そこで、世界的評価も高い既存の LCMS-IT-TOF 装置を用いて、生体レドックスとメタボロームデータ・病態マーカーの相互関係を徹底的に洗い出す。その成果をもとに、総合医療診断技術として技術を昇華させていきたい。すなわち、生体レドックスとメタボロームの融合という新しいコンセプトに基づく新規分析技術の開発を行う。

(4) 生体レドックス内視鏡グループ

橋爪 (九大医) は、これまで、密接な医工、産学連携のもと、カプセル型内視鏡や腫瘍摘出のための画像誘導システムといった診断技術から、穿刺ロボットや手術用ロボットなどの治療技術に至るまで、世界最先端の医療技術開発をおこなってきた。そこで本グループにおいては、1) 生体レドックスを検知するための分子プローブ開発と、それを検出する内視鏡システムをペンタックス株式会社と共に開発する、2) この

システムを open MRI を用いたリアルタイム MR 画像による術中ナビゲーションシステムとリンクするための画像処理システムと統合し、さらに市川 (九大薬) と共に MRI/ESR 両対応の内視鏡システムとして発展させる、3) 江頭 (九大医) は生活習慣病である循環器疾患に関して多くのトランスレーショナル研究を展開しており、この克服に向けた基礎的研究として、生体レドックスと疾患の関係を臨床的見地から解析・評価し、革新的診断・治療システムとしての応用を図る。

協働機関であるペンタックス株式会社をはじめとする我が国で開発された内視鏡は、今日では診断と治療に必要不可欠の技術となっている。しかしながら患者の QOL の向上と医療の低侵襲化の流れは今後も増すばかりであり、内視鏡の高機能化は重要な課題となっている。現在の内視鏡技術では患部の表面情報のみを画像化することしかできない。もし内視鏡による組織表面の情報に加えて、その内部から得られる生体情報を融合・可視化することができれば、臨床医は患部の深部への広がりやその悪性度、あるいは周辺の血管情報などをリアルタイムに診断し、安全かつ確実に治療することが可能となるであろう。

我々は多くの疾患に関係する新しい生体情報として注目を集めている生体内レドックスや癌部の組織変化を非侵襲的にイメージングする技術を開発し、これを現在の内視鏡と統合することを目指す。このような高機能化内視鏡は国内外において他に類例がなく、我が国の内視鏡技術における優位性を確固たるものとするのであろう。この技術開発のためには、内視鏡に関する光学・機械技術、イメージングにおける分子プローブ技術、そして臨床における診断技術が一体となって取り組むことが重要であり、組織を超えた融合・連携 (トランスレーショナルリサーチ) が必要不可欠である。

(5) レドックス疾患創薬グループ

糖尿病血管合併症の発症機序として酸化ストレスが重要な役割を担っていることは既に多くの基礎実験によって支持されており、酸化ストレスを治療ターゲットとした創薬の開発が期待される。しかしながら、現在、糖尿病血管合併症治療薬としての有効な抗酸化薬は明らかにされていない。高柳と井口 (九大・医) はこれまでに糖尿病における酸化ストレス亢進の機序を検討し、高血糖下においてプロテインキナーゼ (PKC) 活性化を介した血管壁細胞 NAD (P) H オキシダーゼの活性化により酸化ストレスの亢進が惹起されることを細胞培養実験、動物実験で明らかにし、血管壁や腎 NAD (P) H オキシダーゼをターゲットとした糖尿病合併症治療薬としての抗酸化療法を提唱してきた。高脂血症薬である HMG-CoA 合成酵素阻害薬はその脂質低下作用以外に特異的に糖尿病血管障害抑制作用を持つ可能性が示唆されているが、高柳と井口はスタチンの低分子量 GTP 結合蛋白抑制作用に着目し、スタチンが低分子量 GTP 結合蛋白 Rac のゲラニルゲラニル化抑制作用により、高グルコースによる血管壁 NAD (P) H オキシダーゼの活性化を抑制することを見出した。また、降圧薬であ

るアンジオテンシン II 変換酵素阻害薬 (ACEI) やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) は糖尿病性腎症の発症および進展抑制作用が多くの大規模臨床研究により確立されており、降圧作用や腎血流改善作用とともに抗酸化作用も重要な役割を果たしている可能性が推定される。そこで、内海らと共に、糖尿病モデル動物腎における酸化ストレス亢進および NAD (P) H オキシダーゼ発現亢進に対する ARB の効果を in vivo ESR の画像化法を用い検討し、NAD (P) H オキシダーゼ発現抑制を介し酸化ストレス抑制することを報告した。以上より、血管壁や腎の NAD (P) H オキシダーゼ活性化機序をターゲットとした抗酸化療法の有用性が示唆され、より有効なこれらの機序の阻害薬の創薬の重要性が示唆された。

一方、ビリルビンは生理的抗酸化物質として以前から知られている。井口らは体質性黄疸を示すジルベール症候群を併発した糖尿病患者では、一般糖尿病患者と比較し、網膜症 (12.5% vs 28.7%, P=0.003)、顕性蛋白尿 (4.9% vs 19.1%, P<0.001)、虚血性心疾患 (2.1% vs 14.4%, P<0.001) の罹患率が有意に低率であることを初めて見出した (論文投稿中)。ビリルビンはヘムオキシゲナーゼ (HO) によってビリベルジン・Fe・一酸化炭素へと代謝変換され、さらにビリベルジンはビリベルジン還元酵素によってビリルビンへと変換される。最近では HO の代謝変換による産物、即ちビリルビンが酸化ストレスに対する保護的役割により血管平滑筋増殖抑制を認めるなど、重要な内因性物質である認識がなされるようになってきている。以上より、ビリルビンの糖尿病性血管合併症抑制作用が期待され、細胞培養実験によりビリルビン・ビリベルジンの血管壁 NAD (P) H オキシダーゼ抑制効果を明らかにした。また、高血糖刺激やアンジオテンシン II 刺激による細胞内酸化ストレスの増強も、同様にビリルビン・ビリベルジンによる有意な抑制を確認した。さらに 2 型糖尿病モデルマウスの動物実験においてビリベルジン投与による酸化ストレス改善作用と腎症の改善を確認した。ビリベルジン・ビリルビンの糖尿病における酸化ストレス亢進抑制作用とそれに伴う血管合併症発症・進展抑制効果を検討した報告はなく、本結果は極めて独創性が高い (未発表)。そこで、ビリベルジン・ビリルビンの誘導体による糖尿病血管合併症治療薬の創薬の重要性が示唆された。

一方、共同研究機関である三菱ウェルファーマは、合併前社であるウェルファイドと三菱東京製薬の研究開発力をベースに、三菱ケミカルホールディングス株式会社のもとに三菱化学株式会社をはじめとする関連会社との連携により創薬基盤を強化し、最先端のライフサイエンス技術を駆使して、世界に評価される独創的な新薬開発を行っている機関である。本機関によって開発された脳保護剤「ラジカット」は、ラジカル消去作用という独創性と高い有効性が認められ、国内開発品では初めて薬価に画期性加算が適応されている。井口らは既に、薬学部内海らと共同研究により糖尿病モデル動物における臓器別酸化ストレスの評価方法の研究を進めており、

先端融合研究により三者の有機共同研究により極めて効率的に糖尿病血管合併症治療薬の創薬が進展するものと考えられる。

そこで、本グループでは、biliverdin およびその類縁体をツールとして糖尿病合併症の治療薬開発に資する創薬研究を行う。即ち、糖尿病や糖尿病合併血管障害の疾患モデル動物を用いて、生体内でのポルフィリン代謝経路が糖尿病や糖尿病性血管合併症の発症予防や治療、進展抑制に対する新たなターゲットとなるか評価・解析し、低分子創薬研究への応用を目指す。

(a) ツール化合物の確保: 1) 探索的な薬理評価に必要な量の biliverdin および phycocyanobilin を確保する。Phycocyanobilin については、藻類からの単離抽出を検討する [H19]。

(b) In vitro 評価系の検討: 1) biliverdin およびその類縁物質の生理活性作用を簡便に評価できる評価系を検討する。具体的には血管内皮、血管平滑筋等の細胞を用い、酸化ストレスに関与する iNOS・COX・NADP (H) oxidase 等の酵素活性を指標とした in vitro 生理活性評価系を構築し、基礎解析が可能な体制を構築する。[H19] さらに in vitro 無細胞系ならびに細胞系においてレドックス障害の指標となり得る酸化ストレス関連マーカーについても探索し、細胞障害におけるレドックス障害とその予防効果についての評価系も合わせ構築する [H19-20]。2) 本評価系を応用し低分子化合物の構造活性相関を検討し、医薬品へ応用可能な候補化合物を創出する [H20-23]。

(c) In vivo 評価系の検討: 1) 薬効評価。C57BL/KsJ-db/db マウスあるいは KK-A^y/Ta Jcl マウスなどの糖尿病マウスにツール化合物を経口あるいは腹腔内投与し、糖尿病の進展および腎症の進展パラメータを測定解析する。[H19] 加えて腎・膵での病理解析を行う (必要に応じ、筋肉・肝・脂肪・組織での病理解析も行う)。[H19-24] また糖尿病やその合併症の進展と密接に関係する血液および臓器のレドックス障害を示す酸化関連マーカーについても探索・検討する [H19-24]。有望なマーカーは早期の臨床試験 (トランスレーショナルリサーチ) も視野に入れる。2) 必要に応じ、遺伝子発現や蛋白発現の検討もを行い、生体内でのポルフィリン代謝経路が糖尿病や糖尿病性血管合併症の発症予防や治療、進展抑制に対する新たなターゲットとなるか更なる検討を加える。[H20-24] 3) 医薬品の候補化合物について薬効・薬理試験を行い、臨床試験で十分な成功確度を得られるか薬効面での評価を行う。[H25-28] 4) 上記以外の疾患について適用可能かモデル動物を用いたコンセプトの検証を行う。[H25-28] 5) 上記の薬効・薬理の検討を通じ、新たな創薬ターゲット分子の探索を行う。[H20-28]

(d) 薬物動態の検討: 1) ツール化合物について in silico の物性解析および in vitro の膜透過性、薬物酵素阻害、薬物

酵素誘導、代謝安定性を行いモデル動物への投与の可否と投与経路を推定する。[H19] 2) ツール化合物・小動物を用いた PK・PD 試験、TK 試験を行い薬物動態面での課題を抽出し低分子創薬への可能性を検討する。[H20-24] 3) 医薬品の候補化合物について動物を用いた PK・PD 試験、TK 試験を行い、ヒト臨床試験での有効血中濃度の推定と無毒性濃度の推定を行う。[H25-28]

(e) 安全性の検討: 1) ツール化合物の *in vitro* の細胞毒性試験を行い安全性面での課題を抽出する [H19]。2) *In vitro* の変異原性試験、小核試験、VITOTOX 試験、hERG 試験、一般薬理試験を行い、ツール化合物および低分子化合物の安全性面での課題の抽出し、低分子創薬への可能性を検討する。

[H20-24] 3) 医薬品候補化合物について小動物を用いた 4 日間反復投与毒性試験を行い、ヒトの臨床試験において安全性が担保できるかを推定する。[H20-24] 4) 医薬品候補化合物について小動物を用いた 2 週間反復投与毒性試験を実施し、ヒトへの安全性についての推定とイヌ等の大型動物を用いた毒性試験が可能か判断する [H20-28] 5) 必要に応じ心毒性試験、*in vivo* 小核試験を実施し安全性を確認する。[H20-28] 6) イヌ等の大型動物を用いた安全性試験を実施し、ヒト臨床試験における安全性を予測するとともに、薬効薬理試験の成績を踏まえて臨床投与量の推定を行う [H25-28]

(f) 合成展開への可能性の検討: 1) 文献・特許からの情報検索を行い、合成面・知的財産面でツール化合物およびその類縁体からの合成展開が可能か判断する。[H19] 2) 化学合成による低分子化合物の周辺展開について合成展開計画を策定し実施する。必要に応じ分子設計等の手法も利用する [H20-24] 3) 医薬品候補化合物の大量合成法や代謝物、反応中間体について合成法を検討する。[H25-28] 4) 医薬品候補化合物について塩の検討や安定性に関する基礎検討を行い臨床原体確保への方策を検討する。あわせて、臨床で用いる剤型の推定に必要な基礎の物性検討を行う。[H25-28]

(6) 先端がん診断・創薬グループ

酸化ストレスが関与しない疾病はないと言われているが、がんはその中でも最も深く関連している疾病の一つである。酸化ストレスは、がんの発症や進展また治療において深く関与し、制ガン剤の開発において、生体レドックスと生体レドックスナビゲーションの概念は極めて重要な要素である。

“炎症とがん”の概念は今、最も注目されるがん研究分野の一つとなっている。また、数多くの炎症疾病や微生物感染が様々ながんの発症に深く関与することはよく知られている。このように、炎症ががんの発症から進展に深く関与している具体的なメカニズムが明らかにされ始め、“レドックス反応を中心とした炎症応答”は、がん治療戦略の新しい有用な標的となることが期待されている。従って、がんにおける“生体レドックス”バランスの分子機構の解析と、生体レドックス反応制御は、癌の診断および治療を新たに展開させる重要な戦略となりうる。

本グループでは、1) 生体レドックス反応や炎症を含む“がん間質応答”は、がん細胞の悪性進展に極めて大きな影響を与えること、2) がん関連マクロファージは、生体レドックス反応の中心であり、がん血管新生を誘導すること、3) 腫瘍関連マクロファージにはシクロオキシゲナーゼ 2、ヘムオキシゲナーゼまたチミジンホスホリラーゼなどが発現していることから、がん発症・進展制御の治療および創薬戦略として、チミジンホスホリラーゼ阻害剤を中心として、腫瘍関連マクロファージ標的薬剤の開発研究が有用であると考えた。即ち、がんの浸潤や転移に緊密に関与するがん血管新生は、炎症にともなう生体レドックス反応の結果、がん間質に誘導される。他方、ヒト膵癌などで血管新生を制御する Cap43/NDRG1 と呼ばれる遺伝子の働きを新たに発見し、この Cap43/NDRG1 を標的とする、がん増大・転移の制御治療法の研究が重要である。

抗がん剤治療の効果を制御する因子として、生体レドックス反応と緊密に関連するチオール類、Y-ボックス結合蛋白-1 (YB-1) などの関与を、これまでに明らかにしてきた。その中でも YB-1 は、P-糖蛋白質の発現を制御するだけでなく、酸化ストレスで障害された DNA/RNA の修復に関与し、抗がん剤感受性を制御していることを見出している。5-FU またその関連抗がん剤もまた YB-1 の発現と深く関与する。したがって、YB-1 を標的とする、5-FU および関連抗がん剤を特異的に増強する治療法の開発が有効となる可能性がある。

また、この分野においてがんの間質を制御する遺伝子群を同定しつつあり、また炎症やレドックス反応が誘導する血管新生を中心としたメカニズムを明らかにしつつある。これらを基盤にしてがん間質におけるがんの増大や転移における炎症とレドックス反応を中心とする間質応答を対象とした治療薬の開発を進めていくことで、生体レドックスを切り口とする治療・創薬とレドックスナビゲーション融合医療に寄与できるものと考えられる。

既に、九州大学医学部医化学講座では久留米大学先端癌治療研究センターおよび大鵬薬品工業株式会社と共に制ガン剤に対してトランスレーショナルリサーチを展開し、医薬品の開発を行っている。そこで、本グループではレドックスに着目し、大鵬薬品工業株式会社の大馬崎、細井とともに、がんにおける“レドックス反応”バランスのひずみの分子機構を把握しながら、レドックス反応を制御することによって癌に有用な診断ならびに治療を新たに展開させることを本研究の目標とし、次の課題を遂行する。

(a) 大鵬薬品工業が開発した抗がん剤 5-FU 代謝の一つの鍵酵素でもあるチミジンホスホリラーゼの阻害剤を中心として腫瘍関連マクロファージ標的薬剤の開発研究を進展させる。

(b) がんの浸潤や転移に緊密に関与するがん血管新生は、炎症にともなうレドックス反応の結果、がん間質に誘導されることを見出した。他方、ヒト膵癌などで血管新生を制御する Cap43/NDRG1 と呼ばれる遺伝子の働きを新たに発見した。そこで Cap43/NDRG1 を標的とすることによって、がんの増大や

転移を制御する治療法を考案する。

(c) 抗がん剤治療の効果を制御する因子としてレドックス反応と緊密に関連するグルタチオン (GSH)、グルタチオン・チオール・トランスフェラーゼ (GST)、グルタチオン・ペロキシダーゼ (GPX) やチオレドキシン (TRX) また Y-ボックス結合蛋白-1 (YB-1) などを、見出してきた。その中でもコールドショックドメインをもつ YB-1 は P-糖蛋白質の発現を制御するだけでなく、酸化ストレスで障害された DNA/RNA の修復に関与し、抗がん剤感受性を制御していることを発見した。5-FU またその関連抗がん剤もまた YB-1 の発現と深く関与することから YB-1 を標的として、5-FU および関連抗がん剤を特異的に増強する治療法を開発する。

b. 関連分野における国内外の研究開発動向

従来のレドックス反応と生命現象については古くから多くの研究が行われてきた。例えば、還元型グルタチオン (GSH) /酸化型グルタチオン (GSSG) のレドックス状態に関し、Kirilina らは、GSH、GSSG、細胞体積と細胞内 pH を計測し、ナトリウム酪酸塩、あるいは解毒酵素誘導剤であるベンジルイソチオシアン酸塩に対する 2GSH/GSSG プールのレドックスポテンシャル Eh の変化を調べ、GSH、グルタミン酸：システインリガーゼの mRNA 変化は、Eh と相関しなかったが、Eh と glutathione S-transferase (GST) と NADPH:quinone 還元活性に相関が認められた。この結果は、生理的条件による 2GSH/GSSG の変動が、細胞表現型の制御に関与していることを示唆している。

Jones らは、25~35 歳の健康な成人 24 人の血漿における酸化型、還元型のグルタチオン (GSH) とシステイン (Cys) 量を計測し、チオール/ジスルフィドのレドックスポテンシャル (E_h) を算出している。その結果、血漿に放出されると GSH は速やかに酸化され、また個人間の数値変動は非常に小さいことから、血漿における酸化・還元速度は、レドックスポテンシャルを維持するために調整されていることを示した。この結果は、GSSG/2GSH と CySS-mono-Gly/ (Cys z CysGly) の E_h 値が臨床あるいは疫学的研究において、定量的に酸化/抗酸化バランスを示す手法となりうることを示唆している。

従来用いられてきた生体レドックス反応の計測法のほとんどは、細胞や臓器試料にのみ適用可能である。生体レドックス反応を「見る」ためには、個体レベルにおける非・低侵襲的な可視化が不可欠である。また、従来法は、反応産物の間接評価に過ぎず、生体内での生成時期、生成種、部位、量、疾患形成との関連性の詳細が不明である。生体レドックス反応高感受性のニトロキシルラジカルは、低・非侵襲的な生体レドックス解析に有用である。そこで、我々はこのニトロキシルプローブ法を用いた、生体レドックス解析を行ってきた。

研究開発動向を、医学分野の文献データベースである PubMed で、「oxidative-stress (酸化ストレス)」をキーワードに含む論文を検索した結果、ヒットした論文の件数は 1990 年では 195 件 (ヒト・動物を対象とした論文の合計) に過ぎなかったが、2005 年には 6671 件と大幅に増加し、生体レド

ックスに対する関心が高まりつつある。さらに、癌や糖尿病など現代社会で問題になっている疾患と「oxidative-stress」の両方をキーワードに含む論文を検索したところ、いずれの疾患においても件数が増加しており、様々な疾患において生体レドックスとの関連性が注目されていることが読み取れる。

一方、本拠点で対象としているレドックス計測も対象に含め、生体レドックスの計測に関する既存技術および現在開発中の主な技術について、米国では、分子イメージング研究が新しい疾患診断技術や医薬品の開発に大きく貢献するとの認識から、2000 年に国家プロジェクトとして NIH に NIBIB (国立生物医学画像・生物工学研究所) を設立し、以来、全米から選ばれた研究拠点には、毎年 200 億円を超える助成が行われている。生体レドックスに関して、NIBIB が、生体レドックス関連で in vivo EPR や OMRI による生体内フリーラジカルの画像化などに取り組んでいる。NIBIB 以外にも、国立がん研究所 NCI に、生体細胞分子イメージングセンター ICMIC (2007 年 2 月現在拠点機関 8 ヶ所) が設置されたほか、小動物イメージング情報資源計画 (Small Animal Imaging Resource Program, SAIRP) の拠点となる機関 (2007 年 2 月現在、大学を中心に 13 ヶ所) も指定されており、この中にはレドックスを対象とした 5 機関が含まれている。

また、国立精神衛生研究所 NIMH にも分子イメージング部が設置されて、国を挙げた研究の推進が図られている。特定疾患に関する分子イメージング研究としては、アルツハイマー病について米国政府と民間企業が連携した「アルツハイマー病神経画像イニシアティブ (ADNI)」というアルツハイマー病の臨床研究が、UCSF の放射線科を中心に UCLA (LONI)、UCSD (ADCS) を含め、全米で行われている。試験デザインは、わが国で分子イメージング研究として重点的に行われている PET に加えて、1.5T-MRI、3T-MRI や髄液、血液の biomarker、臨床データを 200 例の AD、400 例の MCI、200 例の対照症例を目標に 5 年間の prospective study を 60 億円の予算をかけて行うという大規模なものである。

分子イメージング研究は、2003 年 9 月発表の NIH のロードマップで最重要研究テーマにあげられており、アメリカ食品医薬品局 (FDA) も、新薬スクリーニングに分子イメージングの導入を勧告している。中でも、様々な疾患の早期発見、診断、治療に係る研究や創薬における前臨床試験 (フェーズゼロ) の有用な手段として注目される Small Animal Imaging に関する装置、手法、試薬の研究は、重要視されているものの一つである。

欧州では、European Commission が分子イメージングを重要課題のひとつに選定し、2006 年 5 月にヨーロッパ分子イメージング研究所連合 (European Molecular Imaging Laboratories: EMIL)、Diagnostic Molecular Imaging (DiMI) などが形成されて、本格的な研究体制が構築されつつある。同年、マルセイユでは第 1 回分子イメージング技術に関するヨーロッパ会議 (1st European Conference on Molecular

Imaging Technology) が行われ、さまざまなイメージング装置 (特に小動物 PET 装置) の開発に主眼がおかれた。

生体レドックスに絞って見てみると、オハイオ州立大学 EPR Core Lab は、小動物イメージング情報資源計画 (Small Animal Imaging Resource Program, SAIRP) の拠点機関に指定されており、デイヴィス心肺研究所にある 8 つのコア研究所のひとつである。これらコア研究所は、同大学全体の研究チームおよび研究イニシアティブを年中無休で支援するサービスを提供するほか、科学研究技術の限界に挑む新しい装置や応用を開拓している。EPR Core Lab は、生体系におけるフリーラジカルの検出、定量、可視化のための最先端の磁気共鳴技術の研究・開発している。この技術は、化学/生化学的な生体系におけるスーパーオキシド、水酸基、一酸化窒素などのフリーラジカルを測定するためにルーチンで使用されている。EPR は、適切なスピン・プローブを用い、組織内灌流、酸化、代謝、レドックス状態、生存能力、pH などの生理学に関連する組織パラメータを測定することができるものである。

国内でも複数の大学、研究機関等でレドックス計測技術に関して独創的な研究を行っており、世界トップレベルの技術が多数開発されている。例えば、産業技術総合研究所 (産総研) では近赤外光イメージングによる生体内の酸素濃度の画像化に取り組んでおり、東京大学では既存プローブの欠点を克服した新規蛍光プローブを開発し、ある種の活性酸素、活性窒素を選択性高く検出することに成功している。しかし、生物個体を生きたまま計測する技術に関しては、動物や人体の一部分の生体レドックス状態の画像化に成功している技術例があるが、感度が低いため大きな測定対象物の内部まで計測することができない、人体に使用可能なレドックス計測用プローブがないなど何らかの問題が残っており、人体を丸ごと計測可能な技術はまだ確立されていないのが現状である。今後の実用化に向けて、人体を生きたまま計測できる技術の開発が課題となっている。

一方、生体レドックスの計測技術には、メタボロミクスも有効である。細胞や血液、尿などのサンプルを採取して計測する技術に関しては、いくつか生体レドックス状態の指標となるバイオマーカーが見つかった。メタボロミクスの現状・問題点について俯瞰すると、既に、GC-MS、LC-MS、CE (capillary electrophoresis) -MS 等の質量分析装置を用いたメタボローム解析の報告があるが、これらの手法では物質の同定に標品が必要である。しかし、生体物質の標品は少なく、最も充実している NIST の GC-MS データベースにも生体物質のものはほとんどない。現在国内外において、メタボロームライブラリーの構築に向けた多くの研究がなされている。ドイツのマックスプランク研究所を中心とした研究コンソによる植物メタボロームデータが公開 (The Golm Metabolome Database : <http://csbdb.mpimp-golm.mpg.de/>) され、世界中で利用されている。また、フェノメノームディスカバリーズ社 (PDI : カナダ) やヒューマンメタボローム社 (慶大鶴岡) 等のベンチャ

一企業も参入している。一方、質量分析装置を中心とした技術開発も進められており、昨年、島津製作所の質量分析装置 (LCMS-IT-TOF) によるデータと PDI のインフォマティクス・プラットフォームを統合し、メタボロミクス研究に最適なソフトウェアツールを提供していくことが発表された。しかし、いずれにおいても、標品なしには同定できないことが、問題の根源に存在する。また、病態識別・毒性判別の検出を目指したバイオマーカー検出法としてのメタボリック・プロファイリング (MP) の技術開発も進められている。昨年、欧米の製薬系企業 6 社がロンドン大学と毒物学研究コンソの形成を発表している。カナダでは専用のデータベースを備えた尿中化合物の定量に特化したソフトウェアを製造・販売する会社も現れた。国内においても、生体計測法の基盤技術の開発研究から、汎用解析ソフトウェアが開発され、販売が開始された。我が国独自の技術を現場で積極的に利用することで、より汎用性の高いシステムに昇華させる時であろう。これは、物質の有する機能性に着目したメタボロミクスということができる。

以上に対して、九州大学では生体レドックス状態の画像化についての研究に注力しており、以前より ESRI・MRI 融合型システムなどの生体レドックス画像化装置の開発に取り組んできた。プローブ開発に関しても、レドックス反応と非レドックス反応に対して感受性の異なる試薬や、体内で組織局在特異性の異なる試薬の開発に取り組んでいる。最近の成果としては、OMRI (PEDRI) および同位体標識プローブ (反応・組織特異性の異なるプローブを異なった同位体で標識) との併用により、血管・細胞膜、細胞質等のナノメータースケールでの活性酸素産生、レドックス変化部位の *in vivo* 同時画像解析を行う手法を確立した。他にも 8-oxoG に特異性を持つ蛍光性人工レセプターの開発にも世界で初めて成功しているなど、非常に先駆的な研究が行われている。

抗酸化剤により酸化ストレスを軽減しようとする試みは以前より行われてきたが、近年、生体レドックス反応と様々な疾患との関連が明らかになるに伴い、数多くのレドックス制御作用を持つ化学物質の探索や薬剤の開発が行われている。

現在フリーラジカル消去薬として認可されているのは脳保護薬のエダラボン (販売名ラジカット) のみである。本剤は世界初のラジカル消去薬として日本国内で開発され、独創的な作用機序を有することから国内開発品では初めて薬価に画期性加算が適応されている。エダラボンについてはすでに多くの研究所で様々な疾患モデルを用いての有効性の検討が行われており、心筋保護作用、移植における臓器保護作用、炎症性障害からの臓器保護作用などが確認され、臨床応用にも関心が寄せられている。また、スタチン系製剤など、既存の薬剤にも抗酸化作用を持つものがいくつかあり、酸化ストレス軽減作用による疾患抑制・予防効果が期待されている。

一方、茶カテキンやβ-カロテン、ビタミンE等の抗酸化物質は発癌予防物質としての効果が期待されてきたが、現在までにその効果がヒトで確認された例は少ない。むしろ、最近

では抗酸化物質が酸化を促進するという逆作用の報告もみられており、効果と安全性を併せ持つ抗酸化物質はまだ多くはない。また、エダラボンのようなフリーラジカル消去薬の他に、フリーラジカル消去作用がなく、細胞内のシグナル伝達系を抑制することによりフリーラジカル産生過程を遮断し効果を発揮するタイプの化合物も見つかっており、ラジカル消去作用を持つ化合物との併用により相乗効果がみられた例もある。今後は脳梗塞急性期以外の疾患へ適用可能な薬剤の開発と、慢性疾患にも使用できるよう経口剤などの開発が望まれる。

例えば、糖尿病に関して、九州大学では井口らが、ジルベール症候群での糖尿病併発患者の網膜症、顕性蛋白尿、虚血性心疾患罹患率がそれぞれ有意に低いことを見出した。この結果は、ビリベルジン代謝系とその代謝産物が高血糖あるいはアンジオテンシン刺激による血管および腎臓などのNAD(P)H オキシダーゼ活性化を中核とした酸化ストレスの亢進を抑制することで新規性の高い医薬品の創製につながる。この新規知見をベースに三菱ウェルファーマの持つ創薬力と協働させ、レッドクスバランスの改善をターゲットとした創薬シーズの創製を追及し、糖尿病および糖尿病性血管障害での医療応用に先鞭をつける可能性を示唆している。このことは、レッドクス研究の進展寄与し、世界に先駆けたレッドクス研究の先端拠点の形成推進につながる重要な事業であるものと期待される。

一方、生体内でのフリーラジカル産生の機序は動物もヒトも共通であることが多い。そのため、生体レッドクス反応は、動物でもヒトでも全く同じ理論・条件での測定が可能である。このため、計測技術が発達し生体レッドクス反応を医薬品の評価に使用できるようになれば、試験における動物からヒトへのスケールアップが容易となり、また動物では効果が認められたのにヒトでは上手くいかないといったことも軽減され、医薬品開発に要する期間の大幅な短期間化・コスト削減が実現できる可能性がある。

c. 先端融合領域として取り組む必要性・重要性

日本特許庁および欧州特許庁の公開データベースを利用して、「酸化ストレス (oxidative stress)」をキーワードとする検索を行った。国内で公開されている特許は、古くは1994年から出願され類似特許を含み189件あり、発明内容は医薬品の改良、健康食品、化粧品、フリーラジカル判定法などさまざまなものがあるが、年毎の推移は図12のようになる。生体レッドクス関係の特許出願は1990年後半から増加傾向になり2003年をピークにして減少傾向に転じており、研究論文の推移と異なる傾向にあることが分かった。

国外については、公開されているものとして108件が検索された。国別の出願動向について、過半数が米国の出願であり、わが国は欧米、韓国と同程度の5パーセントに留まっている。国内で公開されている特許のうち約1/3は国内の出願人であるが、海外への出願が非常に少ないことが見て取れる。

海外公開特許の年毎の推移は国内と同様の傾向にあった。現状では、米国の出願件数が圧倒的に多く、先行していると判断できるため、わが国においてもこの分野での権利化の積極的な対応が必要である。

レッドクス制御異常が関連していると報告されている疾患は非常に多い。これらの疾患の一部について、その予防・診断・治療法の現状、市場規模の調査結果、3大死因の死亡数は、第1位悪性新生物32万9000人、第2位心疾患17万7000人、第3位脳血管疾患13万人と推計され(平成19年1月1日・厚生省発表)、これらの疾患で全死因のおよそ58%を占める。第3位までの疾患はどれも大なり小なりの生体レッドクスの関連が報告されており、レッドクスを指標とした疾患の早期発見、治療の実現化が国内における医療現場に与える影響は甚大なものとなると予想される。例えば、がん治療薬市場だけでも2007年には市場規模が400億~450億ドルに達し、医薬品市場全体の成長の約20%に貢献するとみられており、膨大な医療費ががんという疾患に費やされていることがわかる。

更に、各疾患の診断法はある程度病状が進行しなければ診断することが難しい場合が多く、また、疾患ごとに多種多様な方法が採られる。これに対し、多岐にわたる疾患に関連するレッドクスを指標とした診断法は対象疾患が多く、早期に診断可能である可能性も高いばかりでなく、低侵襲であり、今後有望な診断法を提供すると考えられる。

酸化ストレスに関わる患者、患者予備軍の増加は国民健康保険を大きく圧迫し、レッドクス動態をターゲットとする診断・治療手法、標的造影剤治療薬の開発が急務である。また、「製薬、診断、治療」分野の産業は、国民が健康で安心して暮らせる社会の実現に必要不可欠である。わが国の国家施策として、長期の科学技術振興戦略指針『イノベーション25』の最重要課題の筆頭に医薬を挙げ、ICR (Integrative Celerity Research ; 迅速統合医療・医薬実用化研究) 推進も検討されている。従来、医 (生命現象・疾患の専門家)、薬 (化合物特性・合成の専門家)、農 (食の専門家)、工 (測定・計測技術の専門家) の共同・連携は、新たな医療機器や医薬品、機能性食品を生み出してきた。一方で、しばしば共同研究は単なるロールプレイングに留まり、互いの研究が融合し大きく展開してきたとは言い難い。互いの領域に対する深い知識と理解に基づいた協働研究によって、初めて飛躍的發展が期待できる。三菱ウェルファーマの脳保護剤「ラジカット」は、ラジカル消去作用を持つ独創的な脳梗塞治療薬として適応されている数少ない医薬品の先例である。世界に先駆けてレッドクス代謝の基礎から臨床応用研究へいたる新たな領域を創生することで、わが国の生命科学、医療、医用機器・創薬産業振興等に波及するであろう。

d. 先端融合領域として見込まれる将来性

新産業を創出する可能性がある研究・技術であるかどうかは、1) 国民生活にインパクトがあり、2) その産業分野に市場性があり持続的成長が見込まれること、および、3) 技術シ

ーズがある程度成熟しており産業化のための研究開発課題が明確になっていること、4) 中でも、研究・技術が成熟して開発に向かう時期と市場ニーズの高まりの時期が合致すること、が必要である。昨年6月、経済産業省は、産業構造審議会新成長政策部会の審議を経て、「新経済成長戦略」をまとめた。国際競争力の強化（国際産業戦略）において、「世界のイノベーションセンター」としての地位を獲得していくことを目指す方向性。そのための世界をリードする新産業群の創出として「先進医療機器・医療技術」を位置付けた。この分野での市場規模（及び社会的インパクト）は、10.0兆円（2010年）11.8兆円（2015年）に上ると試算している。また、政府は「バイオテクノロジー（BT）戦略大綱」において、BTと情報技術の融合の戦略による医療機器技術の発展等が国民の健康寿命延伸と産業振興の両面で重要な政策課題であるとし、結果として2010年までに市場規模8.4兆円の医薬品・医療機器市場の創出が期待できるとしている。

このことは、昨年9月に行われた安倍新首相の所信表明演説でも、『イノベーション25』の筆頭最重要課題に医薬を挙げることで端的に示されている。我国のライフサイエンスの基礎研究は世界のトップレベルにありながら、実用レベルの成果を生み出す研究が非常に遅れており、新薬開発のための治験数の比較では韓国にも大きく水を開けられ、新規医療機器の承認数もここ数年、減少の一途をたどっている。このような現状をもたらす最大の原因は、本来一体であるべき、創薬、診断、治療の分野が互いに別分野として乖離し、有効な情報がフィードバックされていないことが挙げられる。

本拠点では対象としている「生体レドックス研究」の論文数は指数関数的に増加しており、がん、糖尿病他、生活習慣病を含む多くの疾患との関係が報告されつつあること、諸外国で新しい診断や医薬品開発への期待から分子イメージング研究が活発化している中で、九州大学では高感度化可能な新規技術を有しており、生体レドックスを切り口としてこれを利用した内視鏡や、レドックス関連の標的タンパク質を発見し、創薬に結びつける統合的かつ類似例のないアプローチは他者が容易に追従できない、独自性の高い先端融合領域のイノベーションが期待できる。

メタボリックシンドロームをはじめとする新たな生活習慣病の脅威が国家的な課題になっている。この生活習慣病への根本的な対策に関し生体レドックスの技術概念に基づく分析・診断・創薬・治療の統合的な先端拠点を築くことは、資源・人材をインキュベートし日本・アジアに根ざした世界的な科学技術イノベーションにつながる重要な取り組みである。現時点での生体レドックス関連の市場規模は決して大きくはないものの、国民総医療費削減が緊急の課題となっている中で、本取組による成果は10年以内に早期診断、創薬プロセスのコスト削減、新しいタイプの医薬品創生に資する可能性が高く、また国民や産業界に与えるインパクトは非常に大きいことからその有用性と産業可能性は高いと判断される。

本拠点では、レドックスナビゲーションを軸として、5つのグループが互いに融合しつつ研究を行い、医・薬・農・工の協働研究を推進と将来の本領域を担うべき、生命・技術・化合物に精通した人材を臨床、創薬、技術開発の場に送り出す。この新たなタイプの生命科学者は、多種多様な企業が矛盾なく参画できる産学融合システムの元に、協働研究を通じて、この新しい融合領域をさらに発展させていくことが期待できる。このように、本拠点で構築する「先端融合医療に向け生体レドックスナビゲーション研究拠点」は先端融合領域として、新たな領域をイノベーションし、産業を創生することが十分見込まれ、将来性が画的に期待できる。

3. 拠点化構想の内容

a. システム改革の内容

生命科学がもたらす各種成果を基盤と資する産業である、製薬、診断、治療分野の産業は、国民が健康で安心して暮らせる社会の実現に必要な不可欠なものであるため、世界的に重点的戦略項目として、その発展を国家レベルで推進していることは良く知られたことである。その中で、我国においては基礎研究では世界のトップレベルにありながら、実用レベルの成果を生み出す研究が非常に遅れているという現状がある。例えば、新薬開発のための治件数の比較でも、2002年を境に韓国にも大きく水を開けられている。また、新規医療機器の承認数もここ数年、減少の一途をたどっている。このような現状をもたらす最大の原因は、本来一体であるべき、創薬、診断、治療の分野が互いに別分野として乖離し、有効な情報がフィードバックされていないことが挙げられる。また、その中における基礎研究と臨床研究でもその点は同様である。例えば、基礎研究分野では、有効なビジネスモデルや知的財産の戦略が不足し、実用化を行う企業においては、臨床の現場との情報のフィードバックがなく、現場の潜在ニーズがつかめていない。さらに、臨床現場においては、現在開発されている先端技術に関する知識が乏しく、先進医療技術として活かせない。このような問題を解決するには、創薬、診断、治療、システム開発の分野に属する、基礎研究を行う研究者と、実用化を担当する企業が一箇所に集合し、1つの拠点を形成して有機的に交流を図りつつ、それぞれにおける最も有効な技術を開発することが最も好ましいと考えられる。

このような考えは、すでに欧米では当然のこととして、実際にプログラムが動き始めている。例えば、臨床研究活動の再構築を図るNIHの「Roadmap for Medical Research」、創薬と診断を一体で開発することを狙ったFDAの「Critical Path Initiative」、臨床研究の推進を目的とした英国の「UK Clinical Research Collaboration」やバイオ医薬開発製造のための支援を行う「National Biomanufacturing Centre」など多くのプロジェクトが動き出している。

また、当該分野においては、今後、バイオマーカーの発見が鍵となる。これが見つかると、それによる診断、創薬、治療が一举に可能となるからである。その様な動きのもと、バイオマーカー探索と診断法、治療効果の評価などを行うためのバイオイメージングが必須の技術となるとの認識から、in vivo イメージング技術は今後世界的に重要な研究分野である。そのため、NIH/NCIの「Cancer Imaging Program (CIP)」、EUの「European Molecular Imaging Laboratories (EMIL)」、 「Diagnostic Molecular Imaging (DiMI)」など欧米では、既に大きな国家プロジェクトが同時進行している。

このような世界の動向を鑑み、我国においても、基礎研究と臨床研究、産業化研究を一体化する試みは必須である。本拠点形成事業ではこれを実現させるため、生体レッドクスという共通の生命指標を用いることによって、我国で従来全く

別分野として育ってきた、創薬（製薬分野）、診断（診断機器分野）、治療（医療機器分野）、システム開発（基礎研究）を一つの拠点において、有機的に連携させ従来の我国における当該分野の問題点を克服することを目的としている。特に、今後は上述したように、投薬前診断や術中迅速診断、あるいは、創薬スクリーニングや治療効果評価など、創薬、診断、治療の3分野は、単独で商品を開発するだけでは、時代のニーズに対応できないことは明白である。すなわち、今後、この分野では企業プラットフォームの再構築も不可欠であろう。本拠点計画は、そのような産業再編の試金石ともなる、新規分野の創成をも可能にすると期待できる。

ただし、従来別分野であった企業や研究者を集合させただけでは、情報のフィードバックや有効な新規産業が創出できるわけではない。そこで、これを可能にするために次のようなシステム改革を実施する。

(1) 企業が研究資源を提供しやすくするための特別な規則の設定

本拠点参画の協働機関は、5社である。それぞれ、分析、創薬、診断用機器、治療用機器の分野をカバーしている。このように、優れた基礎研究成果を戦略的かつ迅速に事業化するためには、研究機関を中心に複数の企業が同時並行的に連携する『マルチクライアント型』で研究開発を進める必要がある。この場合、各協働機関の独自性を確保できるように、まず研究機関は個々の企業と個別に共同研究契約を結ぶ、個別契約のプラットフォームを確保する（＝EBM; Exclusive Based Management）。ここでは、協働機関と、それに直結する大学の研究者がクローズドな研究システムを形成し、そこから生み出される知財のうち、各協働機関が単独で保有すべきせいかについて、特許の共同出願と占有実施権を保証する。これにより、各協働機関は無理のない参画が可能となる。

ただし、上述したように、本拠点を形成する目的は、各分野の基礎から臨床にいたる融合と、分野の再編を基盤とした新規分野の創成にある。したがって、その成果について個別の1社のみが使用できるスキームのみでは、本目的は達成できない。当然、各個に挙げた成果のうち、拠点内の密で不断の情報交換により、相互に連携、あるいは、組み合わせることによって、さらに新規で有用な成果に進化できるものが数多く創出されることが期待できる。このような複数の協働機関と研究者の連携による、新しい技術の創造をより効率的に行なえるように、個別の共同研究に基づく成果のうち、融合基盤形成に必要な部分については、他の協働機関も使用できる（その代わり、他の企業が得た成果にもアクセス出来る）というBilateralなスキームを用意する＝BBM; Bilateral Based Management）。すなわち、融合領域形成の基盤となる研究成果（知財）については、研究機関を中心に一種のプールを形成し、プロジェクトに参画するパートナー企業間でシェアアクセスを自由化する融合促進プラットフォームを用意する。すでに欧州の事例では、このようなシステムを構築する

ことによって、パートナー企業の参画が年々増加し、そこで創出される成果（知財）や人材の厚みが増し、更なる企業参画のインセンティブが得られ、結果として世界的な COE 形成が実現している例がある。ここで形成する BBM は一種のパテントプールとなり、参画機関が自由にアクセスして融合研究を促進する共通基盤となる。融合研究の促進と共に厚みを増す『プラットフォーム知財』は、先端融合レドックスナビゲーションの事業化のコア知財となると期待できる。

(2) 多様な人材の活用方策

本拠点の目的である、生体レドックスを基盤とする医療 3 分野の基礎から臨床、実用化にいたる一連の研究の一体化のためには、基礎研究、臨床研究、医療現場、企業研究、知財戦略、マーケティングなど極めて多様な人材が、常に一体として活動することが重要である。

まず、研究開発における人材活用では、大学と産業界の人材を有効かつ自由に活用できるようにして、相互に知を共有・活用できるようにする。例えば、協働機関からの要請に応じて、若手研究者、場合によっては拠点メンバーを、協働機関に派遣したり、逆に協働機関からも自由に大学の研究室に受け入れたりできるようにする。本拠点では、後述するように、将来本拠点で創出される新規分野で活躍できる人材を育成するために、学生から若手研究者、社会人にいたる一貫した人材育成システムを用意する。また、任期付若手研究者を雇用するが、参画メンバーと自由に連携をとりつつ、独自の研究体制も確保できるようにする。また、後述するように、若手研究者は、希望によりさらに別の学位を取得できるシステム（Joint Degree 制）を用意する。これら、若手研究者は、任期修了後は審査を行い、優秀者はレドックスナビゲーション研究センター職員として、研究場所とポジションを確保して、優れた人材の確保を図る。また、このような若手研究者としては、その能力に応じて女性研究者や外国人研究者を積極雇用する。

また、人材育成の面からは、学生から社会人にいたる一貫した新規分野創出のための育成プログラム（レドックスナビゲーション融合医療教育コース）を設け、新規分野への人材の活用促進を図る。これらの教育においては、拠点メンバーはもちろん、産業界の感覚を有する人材育成のため、協働機関からの人材が、特任教授のような形の大学の教育への参加を促進する。また、連携している外国の研究期間からの優秀な研究者も、これらの教育のために集中講義などで招聘する。

(3) 人材流動化の促進

学内教員の企業あるいは海外での研究活動を支援するために、出張前の身分保障、出張中の代替教員雇用の制度を設け（サバティカル制度の拡充）、国内外、企業・大学への人材流動性を確保すると共に、新たにテニユアトラック制度を設けるまた、連携中の企業研究所へ学生を派遣し、インターシップを越えた実践的研究を通じて若手人材の流動化を推進する。希望に応じて優秀な学生、若手企業研究者をリサーチア

シスタントとして登用する。また、産・学の人的交流を目的とし、特任教授などとして企業研究者の研究教育へ参画を積極的に行う。このような領域、および機関横断型の教育は、人材育成委員会が中心になって実施する。

本大学院教育の一環として、九州薬科学研究教育連合（九州大学、熊本大学、長崎大学ほか薬系大学）が活動している。この活動において、現在九州地区内の大学における著名薬学研究者と全国の製薬企業研究者が講師となり、選抜されて少数の学生と共に、先端融合研究に向け大学院生を推進するセミナーを本年七月に久住国立大学セミナーハウスでの開催を企画している。本事業での参画企業から本セミナーに講師を派遣する。国際的に研究者の人材流動化を推進するために、英語プレゼンテーション能力向上を目的とする実践指導を行い、国際会議派遣を積極的に支援する。

b. 企業との協働体制

(1) 企業からのコミットメントの具体的な内容

(a) <協働機関一（株）島津製作所>

（株）島津製作所は、生体レドックス異常に起因する種々の疾病の発症機構の解明および総合診断・総合治療に関わる技術開発に貢献したいと考えている。2003 年に田中耕一記念質量分析研究所を設立し、質量分析装置のさらなる性能向上を目指した研究開発を行うと同時に、タンパク質による病気の診断などをターゲットとした質量分析の応用法の開発に力を入れてきている。レドックスナビゲーション構想においては、診断ターゲットをタンパク質から代謝物に拡充することでさらなる発展を目指したい。本拠点構想において設立を目指しているレドックスナビゲーション医療センター内に質量分析ステーションを構築することで、タンパク質および代謝物の解析基盤を構築し、生体レドックス計測と融合することで総合診断・総合診療の拠点へと発展させていきたい。

具体的なコミットメントとして、種々の質量分析装置を提供し、研究支援を行うことで、生体レドックス計測・病態マーカー探索・薬物動態解析における計測技術の最適化とそれを支えるソフトウェアの拡充を行うため、レドックスナビゲーションメタボリック・プロファイリンググループに対して、種々の質量分析装置を提供し、研究支援を行う。生体レドックス計測に供した試料を質量分析装置により分析し、基礎データの収集を図るため、拠点形成の最初の 3 年間は装置の提供を行う。

(1. 初年度

本拠点構想における新技術開発の中核装置の一つとして LCMS-IT-TOF を提供し、レドックスナビゲーションにおける診断技術の開発を推進したい。従来のタンパク質のみならず、代謝産物の高速・高感度・網羅的解析技術（メタボロミクスおよびメタボリック・プロファイリング）の完成を目指すものである。なお、現在、九州大学バイオアーキテクチャーセンターと NEDO マッチングファンドにおいて、LCMS-IT-TOF を用いた、動的代謝解析システムの開発を行っており、平成 19 年度に完成の

予定である。この新技術は、薬物動態解析に応用できるものと期待している。また、九大において行っている NMR を用いたメタボリック・プロファイリングと質量分析データの融合解析を開始する。

(2. 第2年度)

質量分析データを用いるメタボリック・プロファイリングの検討を行うため、LCMS-IT-TOF よりハイスループットなデータの提供が可能な LC-MS を提供する。生体レドックス異常により引き起こされる代謝異常の病態マーカーを検出する技術の開発につなげたい。さらに、MS-イメージングへ向けた予備検討のため、二次元 LC-MALDI-TOF-MS を提供する。

(3. 第3年度)

さらに、今後総合診断に威力を発揮すると考えている MS-イメージング装置の本格的開発に向け、Chip TOF² を提供する。この装置は、現在、JST 先端計測器技術開発プロジェクトで開発中の技術の中核装置であり、第三年度には、これまでにない新規機能を搭載したβ版の提供も視野に入れている。

以上、島津製作所は、本拠点形成に向け、質量分析装置を中心とした機器を提供するとともに、研究支援・コンサルティングを通じて、生体レドックス計測・病態マーカー探索・薬物動態解析に向けた技術の最適化を図ることで、商品化に向けた構想を展開することを考えている。これまでにない総合診断システムの開発は、長期的な視点で見れば、医療費の削減にもつながる重要な技術開発であると考えている。

(b) <協働機関—日本電子 (株) >

日本電子 (株) は、磁気共鳴法を中心に生体レドックスの画像化、高感度分析を通じて、生体レドックスナビゲーションの解析・分子イメージング関わる技術開発に貢献したいと考えている。

具体的なコミットメントとして、レドックスナビゲーション生体レドックス画像解析グループに対して、磁気共鳴 (DNP) 用超伝導磁石とその周辺装置など、を提供し研究支援することで、生体レドックス画像解析における技術開発を行う。

(c) <協働機関—ペンタックス (株) >

先端融合領域イノベーション「レドックスナビ」においては、ペンタックス (株) は下記の通り、内視鏡を基盤としたレドックス分子イメージング技術の開発に寄与する。

具体的には、九州大学大学院医学研究院に寄付講座「ナノバイオメディスン」を設置し、同講座のナノテクノロジーによってレドックス応答型分子プローブを新規開発する。また独自の分光分析技術によって癌組織を特異的にイメージングするシステムの開発を行う。将来的にはこれらの診断情報を内視鏡システムと統合し、疾患に起因する分子レベルでの微弱な変化によりこれまでとらえることのできなかった極早期の病変検出を目指す。

(d) <協働機関—三菱ウェルファーマ (株) (現 田辺三菱製薬 (株)) >

レドックスにおけるポルフィリン関連物質とその代謝につ

いて糖尿病および糖尿病性血管合併症の動物モデルを用いた薬理・病理解析系の整備と実施ならびに2年次から合成展開を実施し、ヒトでの臨床研究の実施に必要な基礎研究を平成28年度までに達成する。なお、研究進捗は年度毎に評価し、年度毎に契約の更新を行う。

また、既設の寄附講座「レドックス医薬科学」については、平成19年からも引き続き支援するが、平成21年を判断時期とする。

(e) <協働機関—大鵬薬品工業 (株) >

(1. レドックス反応と関連した新しいがんの診断と治療法を提示し独自の拠点化を進める。

(a. がんの悪性進展を促進する炎症やレドックス反応はしばしば癌血管新生/リンパ管新生を伴っている。そこで癌間質の構築細胞であるマクロファージ/好中球さらに線維芽細胞の血管新生やリンパ管新生への関与を明らかにする。

(b. がんの間質構築に深く関連することを発見している Cap43/NDRG1 タンパクを標的としたがんの治療・診断戦略を進めていく。さらにはがんの悪性進展に極めて重要な役割を担う YB-1 タンパクについてもがん治療の分子標的となるか否かの解析を進める。

(2. 研究者・技術者の確保方策 (主要な要素技術に関して国際的に高い実績を有する研究者・技術者を確保する仕組み)

協働機関である大鵬薬品工業 (株) では癌の診断・治療の独自の開発研究の中で以下の人材育成を現在積極的に進めている。

(a. 臨床腫瘍学や分子腫瘍学の専門的な研究者の参加と教育によってヒト癌の特性に関する知識をがん患者とがん病理学から学ぶことができる人材を育成する。すなわち、癌が何故ヒトを死に至らしめるのかについて分子レベルの把握とともにベッドサイドでのがん治療に関する臨床腫瘍を学ぶことが極めて大切と考える。特に癌研究に関して、薬学や理学や企業分野の若手研究者が癌患者の病態と治療をみることができ、研究環境の構築こそ融合領域の活性化とがん創薬を実践できる人材の育成に貢献できると考えている。

(b. ヒト癌細胞で生じている変化をレドックス反応も含め分子レベルで把握し、腫瘍創薬の標的分子の候補と考えられるものについてはがん患者由来の病理検体を対象とした解析を進めることは全く新しい腫瘍創薬のアプローチでありこの分野での人材育成に寄与するところが大きいと確信している。

(3. 協働体制の運営方法 (運営委員会の設置等、意思決定プロセス等マネジメントの具体的な方法)

協働機関と大学の研究者の間には、個別の共同研究が存在するが、ここで発生する知財は、協働委員会において協議する。本委員会は、九州大学知財本部と拠点リーダー、及び担当の研究者と該当する協働機関が参加する。

一方、定期的に開催する拠点運営委員会で、各グループの研究発表、討議することで、各研究間の共同、融合を促進する。ここであがってきた融合研究に関しては、知財委

員会にて、知財のプール、および権利関係の調整を図る。当該委員会は、知財本部、九大の該当する研究者、及び全協働機関が参画する。

また、拠点運営委員会により、研究の進捗を年度毎に設定したマイルストンの達成度で評価する。その結果に基づき契約の更新を年度毎に行う。

(4. 研究成果の取扱いの方針（知的財産の取扱い、実用化・産業化へつなげるための戦略等）

知的財産は九州大学と参画協働機関で共有し、本拠点化構想の実施期間内に得られた成果の内、各グループで目指した実用化についてはそのグループの参画協働機関に優先的な実施権を付与する。レドックス疾患医薬品の候補化合物についての動物を用いた前臨床試験による評価が終了した時点で、第三者（創薬企業または創薬ベンチャー）との共同開発またはライセンスアウトの可能性を含めて、ヒト臨床試験の実施計画を別途協議する。

一方、産学連携の成功モデルとして、IIAP（IMEC's Industrial Affiliation Program）と呼ばれる連携スキームがある。これは、民間企業が一定の研究費を支払うことによってプロジェクトに参画する資格を得、かつ、得られた知財を自由に実施することができるものである。次世代の基盤技術のように開発課題が多岐に渡る場合、1 研究機関や 1 企業でそれを賄うことはおよそ非現実的であり、また、1 研究機関や 1 企業がエゴにより知財を独占しようとする、プロジェクトの成果普及の妨げになることもある。いわばマルチクライアント型の大型研究開発プロジェクトを進めるには、複数の機関が目標を共有し、役割分担しながら開発を進め、得られた知財のうち、プロジェクト全体でシェアすることが相応しいと位置づけられるものについては、各社が自らの事業領域で実施できる仕組み（他社が開発した知財であっても、相互に実施を許容する bilateral な知財管理）を有しておく。

4. 具体的な達成目標

(1) 3 年目における具体的な目標

(a) 生体レドックスを画像化する新たな OMRI、DNP-MRI システムを開発する。

(b) 質量分析計を用いたメタボロミクス・プロファイリング技術を開発する。

(c) 内視鏡用磁気共鳴検出器を開発する。

(d) ポルフィリン代謝経路が糖尿病や合併症の治療に対する創薬ターゲットか判断する。

(e) 癌の悪性進展やレドックス反応に関与する癌間質の標的タンパクを解析する。

(2) 7 年目における具体的な目標

(a) 新たな OMRI、DNP-MRI、PET システムをレドックス疾患モデルに適用する。

(b) メタボロミクス・プロファイリング技術を培養細胞、レドックス疾患モデルに応用する。

(c) 内視鏡用磁気共鳴検出器を動物モデルに適用する。

(d) 糖尿病や合併症の治療に対する創薬を推進する。

(e) 癌の悪性進展やレドックス反応の標的タンパクに対する医薬品を開発する。

(3) 実施期間終了後における具体的な目標

(a) 生体レドックスナビ医療センターを通じて医療に貢献する。

(b) レドックス関連医薬品を創出する。

5. 実施期間終了後の取組

a. 生体レドックスナビ医療センターは全学的組織として、九州大学を中心として運営していく。また、製薬企業、あるいは医療機器開発メーカー等産学間の共同プロジェクトを更に発展させることで、自立的かつ持続的に研究資源を確保する。

b. 生体レドックスナビ医療センターの先端機器は全国の大学研究者および製薬企業、医療機器企業の研究に共同利用施設として有償で開放する。

c. 人材育成に関しては、「若手研究者の自立的な研究環境整備促進」プログラムを通じて、更に若手人材育成環境の充実を図る。

6. 期待される波及効果

この拠点形成で提案しているレドックスナビゲーションは、単に病態に留まらず広く生命現象におけるレドックス代謝のインビボ画像解析（分子イメージングなど）、インビトロ機能分子解析を可能とするものであり、生命機能の解析に広く貢献する。また、これらを通じて人の健康の維持に大きく寄与するものと確信する。

この取組みを融合領域リサーチモデルとすることで、他の研究分野においても応用可能な産学・学学連携の強力な研究推進モデルとなる。

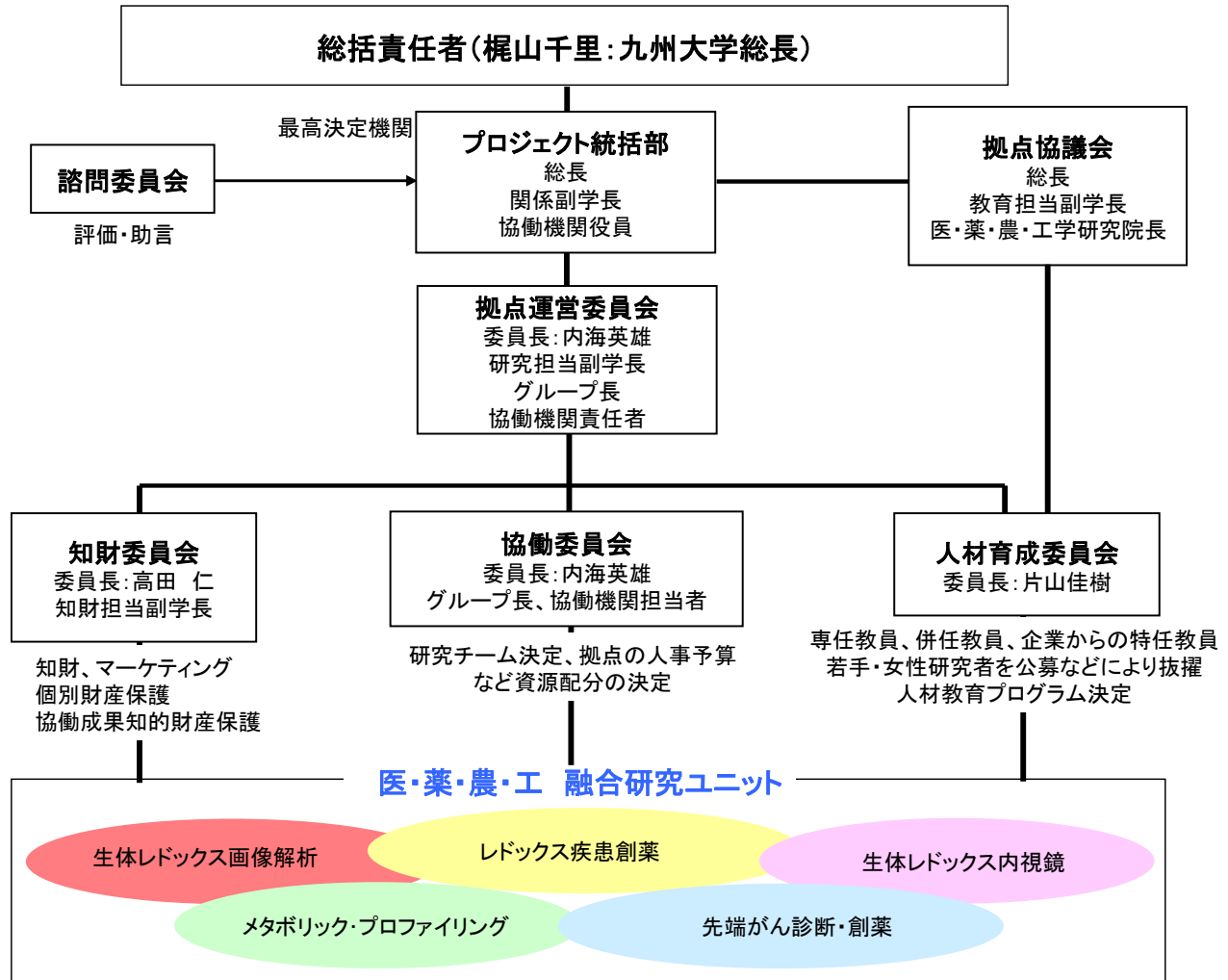
7. 実施体制

総括責任者である梶山千里（九州大学総長）のリーダーシップの元に、新たな組織として、総長、関係副学長、協働機関役員からなる「プロジェクト統括部」を設置し、システム改革を柔軟に行う体制を確保し、総長裁量経費等により本拠点を支援する。一方、人材育成には、従来の学部、研究院体制の協力が不可欠であることから、総長、教育担当副学長、医・薬・農・工学研究院長からなる「拠点協議会」を設ける。本拠点の運営を迅速に行うために、拠点の実質的責任者を委員長とし、各グループ長および協働機関責任者で構成される「拠点運営委員会」を設け、プロジェクト統括部の意向を反映しつつ必要な決定を行う。この「拠点運営委員会」のもとに、「協働委員会」、[人材育成委員会]、「知財委員会」を設置し、それぞれ該当する事項を決定する。産学連携では、協働企業と個別契約を結ぶ大学研究者、および九州大学知的財産本部からなる「協働委員会」で、単年度毎の研究実施計画と

進捗目標を策定し、その企業分担分を実施する。年度末には達成成果を評価、翌年度継続の有無を判断し、年度毎に契約を更新する。「知財委員会」はまた個別知的財産保護、協働成果知的財産保護（産学共同出願とその占有使用権を協働機関で保持できる権利体系）などを推進する。また、実用化への

可能性を高めるため第三者（製薬企業または創薬ベンチャー）との共同開発またはライセンスアウトの可能性を含めて、ヒト臨床試験の実施計画を別途協議する。

また、「人材育成委員会」では「拠点協議会」の支援を受けて、人材育成に必要な活動を推進する。



梶山 千里	総長	総括責任者
村上 敬宜	副学長	プロジェクト統括部
山田 耕路	副学長	プロジェクト統括部
小寺山 亘	副学長	プロジェクト統括部
◎内海 英雄	大学院薬学研究院・教授	拠点長として研究統括（業務責任者）
○高柳 涼一	大学院医学研究院・研究院長	拠点協議会委員 レドックス疾患創薬グループ・グループ長・拠点協議会委員
樋口 駿	大学院薬学研究院・研究院長	拠点協議会委員
今泉 勝己	大学院農学研究院・研究院長	拠点協議会委員
末岡 淳男	工学研究院長・研究院長	拠点協議会委員
○市川 和洋	大学院薬学研究院・准教授	生体レドックス画像解析グループ・グループ長

前田 稔	大学院薬学研究院・教授	生体レドックス測定用PETプローブの設計
佐々木 茂貴	大学院薬学研究院・教授	生体レドックス用薬物設計・合成
山田 英之	大学院薬学研究院・教授	肝における生体レドックス代謝機構の研究
片山 佳樹	大学院工学研究院・教授	生体レドックスを解析するためのマーカーシグナルの探索と評価法の開発 実学指向型レドックスナビ講義の開発
中野 幸二	大学院工学研究院・准教授	生体レドックス解析用造影剤プローブの電気化学的解析
○割石 博之	大学院農学研究院・教授	メタボリック・プロファイリンググループ・グループ長
根本 直	バイオアーキテクチャーセンター・客員教授	NMR メタボリック・プロファイリングによる病態マーカーの開発
高橋 勝利	バイオアーキテクチャーセンター・客員教授	MS メタボリック・プロファイリングによる病態マーカーの開発
岡本 正宏	大学院農学研究院・教授	多変量解析データからの新規知識発見技術の開発
久原 哲	大学院農学研究院・教授	レドックス疾患に関する生体機能ネットワーク解析技術の開発
軸屋 博之	バイオアーキテクチャーセンター・教授	質量分析を基盤とした薬物動態解析法の開発
白石 文秀	バイオアーキテクチャーセンター・教授	大規模データからの知識発見技術の開発
古屋 茂樹	バイオアーキテクチャーセンター・教授	種々のレドックス動態センシング法の開発
清原 裕	大学院医学研究院・教授	メタボリック・プロファイリングにおける免疫研究
立花 宏文	大学院農学研究院・准教授	メタボリック・プロファイリングにおけるバイオマーカーの同定
藤田 弘毅	大学院農学研究院・助教	NMR メタボリック・プロファイリングによるレドックスマーカーの開発
一瀬 博文	大学院農学研究院・助教	MS メタボリック・プロファイリングによるレドックスマーカーの開発
藤村 由紀	先端融合医療レドックスナビ研究拠点・学術研究員	メタボリック・プロファイリングシステムの立上げ、分析及びデータ解析
三浦 大典	先端融合医療レドックスナビ研究拠点・学術研究員	メタボリック・プロファイリングシステムの立上げ、分析及びデータ解析
○橋爪 誠	大学院医学研究院・教授	生体レドックス内視鏡グループ・グループ長
江頭 健輔	大学院医学研究院・准教授	疾患に起因するレドックス動態診断のためのナノシステムの開発
村田 正治	大学院医学研究院・客員准教授	レドックス動態の分子イメージングとナノ治療への応用
石橋 達朗	大学院医学研究院・教授	血管新生を介した眼疾病と癌のレドックスへの関与
渡邊 俊明	大学院薬学研究院・客員教授	生体レドックス疾患メカニズム解析と薬効評価
井口 登與志	九州大学病院・講師	糖尿病におけるレドックス異常をターゲットとした新規の合併症治療薬および膵β細胞保護薬の開発
○小野 眞弓	大学院薬学研究院・客員教授	先端がん診断・創薬グループ・グループ長
前原 喜彦	大学院医学研究院・教授	消化器癌に関する抗がん剤感受性制御のバイオマーカーに関するレドックスナビ研究
村上 雄一	大学院薬学研究院・寄附講座教員	がん診断及び創薬のための先端的基礎探索研究

甲斐 昌一	大学院工学研究院・教授	実学指向型レドックスナビ講義の開講
高田 仁	知的財産本部技術移転部門・部門長	知財委員会・委員長
西村 伸	水素利用技術研究センター・特任教授	協働機関連携
山本 英樹	知的財産本部技術移転部門・アソシエイト	レドックスナビ研究拠点における知的財産に関する事項
栗原 権右エ門	日本電子（株）・代表取締役兼副社長執行役員	プロジェクト総括部委員
安藤 修	(株) 島津製作所・取締役 分析計測事業部長	プロジェクト総括部委員
植田 裕久	ペンタックス（株）・上級執行役員	プロジェクト総括部委員
中島 透	三菱ウェルファーマ（株）（現田辺三菱製薬（株））・執行役員 創薬研究本部長	プロジェクト総括部委員
宇津木 照洋	大鵬薬品工業（株）・飯能研究センター長	プロジェクト総括部委員
澤田 政久	日本電子（株）・専任副理事	拠点運営委員会委員
濱崎 勇二	(株) 島津製作所・官庁大学本部産学官プロジェクト推進室長	拠点運営委員会委員
中島 雅章	ペンタックス（株） 研究開発本部インキュベーションセンター	拠点運営委員会委員
井上 裕章	田辺三菱製薬（株） 研究本部・先端医療研究所長	拠点運営委員会委員
松尾 憲一	大鵬薬品工業（株）・創薬企画室長	拠点運営委員会委員
Daniel Wolverson	英国バース大学物理学部・講師	先端講演会における講演及び指導助言
Dr. M. C. Krishana	米国国立保健研究所 放射線部門・部門長	先端講演会における講演及び指導助言
Prof. Howard Halpern	米国シカゴ大学・教授	先端講演会における講演及び指導助言
Prof. Kuppasamy	米国オハイオ州立大学・教授	先端講演会における講演及び指導助言
Prof. David Lurie	英国アバディーン大学・教授	先端講演会における講演及び指導助言
桑野 信彦	久留米大学・特命教授	指導助言

8. 各年度の計画と実績

a. 平成 19 年度

(1) 計画

(a) インビトロ NMR 用核偏極装置を導入し、新たな高感度生体レドックス計測手法の基礎的特性を解析する。

(b) 研究施設の立ち上げを行う。MALDI 法による低分子化合物イオン化の最適化および TOF-MS による低分子量化合物一斉解析に向けた LC 分離前処理と試料調製法の確立を行う。がんの抑制に関わる食品成分の同定に向けた研究手法の最適化を行う。

(c) 1) 高磁場環境下における内視鏡システムへの影響を評価・検討し、2) 癌細胞を標的化したナノプローブを設計し基礎データの收拾を図る。

(d) 疫学研究およびモデル動物実験によるビリルビンの糖尿病合併症抑制効果と分子機序の検討。

(e) がん発症から悪性進展にいたるプロセスを把握して関与する標的分子と標的細胞を明らかにしながらがん予防・診断と治療へ役立つ創薬研究を進展させる。その為に 1) ヒトの

腎癌・食道癌・肺癌と前立腺癌のレドックス反応と発症メカニズムを明らかにする。2) がん血管新生や骨転移へのレドックス反応とマクロファージや破骨細胞の関与を明らかにする。2) 抗がん剤治療によるレドックス反応や副作用からみた最適化治療の基礎研究をすすめる。

b. 平成 20 年度

(1) 計画

(a) 協働機関とともに OMRI 装置（100 ミリテスラ程度）の開発を開始する。

(b) LC-MALDI-TOF-MS による低分子量化合物一斉解析に向けた試料調製法と分析法の最適化を行う。FT-ICR-MS によるレドックス異常試料の代謝物一斉解析を行う。NMR 分析によるプロファイリング技術を病態マーカー探索に適用する。既存の MALDI-TOF-MS に赤外レーザーを適用し、現状よりソフトなイオン化法の開発を開始する。食品成分を投与したマウスの代謝物一斉解析を開始する。

(c) 1) 高感度イメージングカメラによって癌部撮像の基礎検討を行い、ナノプローブを用いた分子イメージングについ

て検討し、2) MR 誘導術中ナビゲーションに関する基礎データの収集を図る。

(d) 疫学研究およびモデル動物によるビリルビンの糖尿病発症抑制効果と分子機序の検討。

(e) H19 の研究を進めると同時に、1) ヒトがん発症の予防に関して酸化ストレスを誘導する NOS や COX2、また炎症性サイトカイン、血管新生因子や CYP の関与と臨床的意義を明らかにする。2) マクロファージや破骨細胞を標的とした治療薬を創出して血管新生、がん増殖また骨転移の制御と薬剤のリード化合物を決めていく。3) YB-1 や Twist、また新しいチオレドキシン関連遺伝子の抗がん剤による酸化ストレスのスクヤベンジャー活性と概日リズムの検討。

c. 平成 21 年度

(1) 計画

(a) 生体レドックス検出用 PET プローブを探索し、生体レドックス multi-modality への有用性を探索する。

(b) レドックス異常試料の代謝物の一斉解析を継続して行い、病態マーカー等の同定を行う。FT-ICR-MS を用い、常圧 MALDI 技術の最適化を行う。食品成分とマウスの病態との相関を検討することから、食品成分における健康マーカーの同定を行う。

(c) MRI およびナノプローブ対応型イメージングカメラに両対応した新規プローブを作製する。

(d) モデル動物を用いた糖尿病発症および合併症抑制作用をもつビリルビン関連誘導体の探索。

(e) H19 と H20 の研究を発展させるとともにがん発症の増大や血管新生や転移を含むがん悪性進展に関与する標的分子や標的細胞、また酸化ストレスのスクヤベンジャーの標的分子をヒト癌を対象にした発現レベルの研究から各々が診断・治療の創出に有用か否かのしぼりこみを行う。

d. 平成 22 年度

(1) 計画

(a) 前年までに開発した画像化手法を組合せる高感度 modality の要素技術を開発する。

(b) 引き続き、レドックス異常試料の代謝物一斉解析を継続するとともに、種々の病態試料の解析を開始し、レドックス異常と病態発症の相関を検討することで、発症マーカーの同定を行う。質量分析手法の改良を継続する。食品成分における健康マーカーの同定に関する研究を継続して行う。

(c) レドックスナビ統合診断システムの開発を目指し、MRI、ナノプローブ対応型イメージングカメラ、さらに内視鏡からの画像情報を重畳する技術について検討する。

(d) モデル動物を用いた糖尿病発症および合併症抑制作用をもつビリルビン関連誘導体の探索。

(e) H19~H21 にわたった基盤研究からしぼりこみを行った標的分子や標的細胞に関してのリード化合物の有効性と診断治療のための有用性についてヒト癌患者でのがん発現特異性と治療効果との関連性について結論を出していく。

e. 平成 23 年度

(1) 計画

(a) 反応選択性と組織特異性有する、ニトロキシルプローブ剤等を新規合成する。

(b) 引き続き、レドックス異常試料および病態試料の解析を継続する。食品成分における健康マーカーの同定に関する研究を継続して行う。これらは最終年度まで継続する。これらのデータは、創薬研究の基盤データとして利用される。

(c) 術中ナビゲーションによる穿刺操作の精度向上について検討し、レドックス情報との統合について評価・検討する

(d) 糖尿病発症および合併症抑制作用をもつビリルビン関連誘導体の絞り込みと安全性の確立。

(e) H22 の検討をさらに展開させていく。それと同時に予防化学や治療・診断に有用な化合物については in vitro 及び in vivo の実験モデル系を用いてレドックス反応への効果と抗腫瘍効果についての判定を分子イメージングとバイオマーカーの発現量で検討する。

f. 平成 24 年度

(1) 計画

(a) 各画像化手法を動物モデルに適用し、高感度 multi-modality に向けて有用性を検証する。

(b) 細胞の in situ 分析に向けた常圧 MALDI 技術を完成させる。さらに、本技術を分子イメージングの基盤技術として利用するための問題点の洗い出しを行う。

(c) レドックス関連疾患のリアルタイム診断を指向した新しい超音波造影剤を設計し、その有効性を検証する

(d) ヒト臨床応用の為の第 1 相臨床試験。

(e) がんの最適化医療や概日リズム医療のために時計遺伝子やグルタチオンや YB-1 などの標的分子が有用か否かを動物実験等で進めると共にヒト細胞を用いた前臨床研究を進める。

g. 平成 25 年度

(1) 計画

(a) 生体レドックス計測手法の multi-modality への統合性を探索、検証する。

(b) MALDI-TOF-MS を基盤とした分子イメージング技術の開発を開始する。また、本拠点で開発する種々のマーカーによる臨床検査に向けた技術的課題を洗い出し、その解決を図る。また、マーカー開発研究においては、予後マーカーの探索を開始する。

(c) レドックスナビゲーションによる低侵襲治療の実現に向け、収束超音波照射療法による癌治療法の有効性を検討する。

(d) ヒト臨床応用の為の第 2 相臨床試験。

(e) 産学間の融合研究の基盤を確実なものにしながら見出した化合物についてがん化学予防やがん診断・治療への有用性について前臨床研究を進め、さらに安全性を含めた臨床試験にむけて検討する。

h. 平成 26 年度

(1) 計画

(a) 生体レドックス計測 multi-modality により動物モデルにおいて疾患メカニズム解析を行う。

(b) 本拠点で有する質量分析技術および NMR 分析技術を統合し、システム化することで、標品を必要としないメタボロミクス解析技術を開発する。

(c) 診断と治療の融合をめざし、収束超音波照射装置を内装した新しい治療器具の設計・試作を行う。

(d) ヒト臨床応用の為の第2相臨床試験。

(e) 見出された化合物や標的分子について開発されたものに関して安全性を含め臨床1相試験へむけての準備を進めていく。と同時に効果などについて2相試験の可能性を検討する。

i. 平成27年度

(1) 計画

(a) 生体診断、創薬に対する生体レドックス計測 multi-modality の有用性を探索する。

(b) 本グループで開発した技術を基盤とした受託分析を開始する。

(c) レドックスナビ収束超音波療法の臨床応用に向けて、病態モデルを使った基礎データを収集する。

(d) ヒト臨床応用の為の第3相臨床試験。

(e) 産学間の融合研究で標的分子や化合物についての安全性をはっきりさせながら新しい有用ながん予防と診断・治療の創薬の実践へむけて研究を展開させる。

j. 平成28年度

(1) 計画

(a) レドックス代謝に関する全く新しい生体診断、創薬に対する包括的な評価システムを創製する。

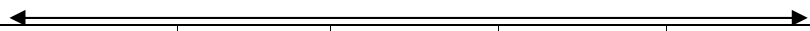
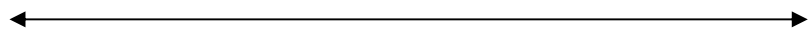
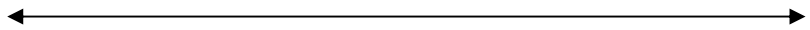
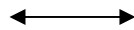
(b) 本拠点で行ってきた種々の質量分析技術を完成させ、システム化することで、臨床分野（診断・治療あるいは最適予後治療法の決定）に向けた基礎データを提供する迅速に稼働するシステムを構築する。

(c) 九州大学内視鏡手術トレーニングセンターにおいて、臨床におけるレドックスナビゲーションシステムの有効性について総合的に評価・検討する。

(d) ヒト臨床応用の為の第3相臨床試験。

(e) 本研究からベツトサイドへ実践できる新しいがん創薬を発信する。

9. 年次計画



項目	19年度	20年度	21年度	22年度	23年度
●拠点化構想					
a. 拠点施設の設置					
b. 各研究グループでの研究推進					
c. 人材の育成					
調整費充当計画					
a. システム改革					
b. 拠点形成の整備					
c. 各研究グループでの研究推進					
d. グループ横断型若手先端融合研究の推進					
e. 諮問委員会と先端講演会等の開催					
総計	861 百万円				
うち調整費分	301 百万円				

項目	24年度	25年度	26年度	27年度	28年度
●拠点化構想 a. 各研究グループでの研究推進 b. 人材の育成					
調整費充当計画 a. システム改革 b. 拠点形成の整備 c. 各研究グループでの研究推進 d. グループ横断型若手先端融合研究の推進 e. 諮問委員会と先端講演会等の開催					
総計					
うち調整費分					

10. 諮問委員会

○二木 鋭雄	(独)産業技術総合研究所 ヒューマンストレスシグナル研究センター・センター長	諮問委員会委員
杉岡 洋一	(独) 科学技術振興機構 研究成果活用プラザ福岡・総館長	諮問委員会委員
梶谷 文彦	川崎医療福祉大学 医療技術学部医療情報学科・教授	諮問委員会委員
Dr. Wilhelm Stoffel	独国ケルン大学 Laboratory of Molecular Neuroscience Center for Medicine (CMC) ・教授	諮問委員会委員